

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1960

THÈSE

No 367

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Nathalie JOSSO née MUHLSTEIN

le 13 Janvier 1934 à PARIS

-Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES METHEMOGLOBINEMIES CONGENITALES :
A PROPOS DE QUATRE CAS PERSONNELS
DE METHEMOGLOBINEMIE CONGENITALE RECESSIVE.

Président : Mr. Maurice LAMY, Professeur.

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V^e

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1960

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Nathalie JOSSO née MUHLSTEIN

le 13 Janvier 1934 à PARIS

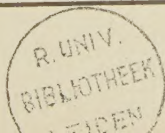
Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES METHEMOGLOBINEMIES CONGENITALES :
A PROPOS DE QUATRE CAS PERSONNELS
DE METHEMOGLOBINEMIE CONGENITALE RECESSIVE.

Président : Mr. Maurice LAMY, Professeur.

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V^e



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

18-1-60

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

ASSESSEUR. Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
» (Prof. à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELMAS (A.)
Anesthésiologie	DELARUE (J.)
Bactériologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	FASQUELLE (R.)
» » (Prof. à titre personnel)	JAYLE (M. F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	SCHAPIRA (G.)
Biologie médicale	CHAILLEY-BERT (P.)
» » (Prof. à titre personnel)	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BOURLIERE (F.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Inst. G. Roussy)	BERNARD (J.)
Clinique cardiologique (Broussais)	REDON (H.)
	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin QUÉNU (J.)
	Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DEGOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Breca)	FUNK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
	Bouicau LENÈGRE (J.)
	Broussais SOULIÉ (P.)
Cliniques médicales	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Pitié DREYFUS (G.)
	St-Antoine KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes) MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SENÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	ÉLÈZE (S. de)
Histologie	VERNE (J.)

Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	MM.	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive		JOANNON (P.)
— (Prof. à titre personnel)		DEPARIS (M.)
Médecine du Travail		DESOILLE (H.)
Médecine légale		PIÉDELIEVRE (R.)
Parasitologie		GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale		COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique		LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée		MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale		MILLIEZ (P.)
Pathologie et thérapeutique générales		GARCIN (R.)
Pharmacologie		CHEYMOL (J.)
» (Prof. à titre personnel)		LÉVY (Mlle J.)
Physiologie		BINET (L.)
» (Prof. à titre personnel)		BARGETON (D.)
Physique médicale		DOGNON (A.)
» » (Prof. à titre personnel)		DJOURNO (A.)
Radiologie médicale		DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale		LEGER (L.)
Thérapeutique		BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)	Orthopédie	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)	Parasitologie	BRUMPT (L.C.), pr. s. ch. CHABAUD (A.)
Bactériologie	NÉVOT (A.) pr. s. ch. BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)	Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) agr. per. LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONDSKI (J.), m. conf.	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	PLAS (F.)	Pathologie expérimentale	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) RICHEL (G.)
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)	Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (G.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) m. conf. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)		
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)		
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.), pr. s. ch.		
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)		
Histologie	COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Hydrologie	CORNET (A.)		
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)		
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)		
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)		
Médecine du travail	ALBAHARY (G.)		
Neurologie	LHERMITTE (F.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.)		
Obstétrique	MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)		
Ophthalmologie	BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)		

	MM.		MM.
	JOSEPH (R.)	Pneumo phtisiologie . . .	KREIS (B.)
	MANDE (R.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
	KOZZICONACCI (P.)	Psychiatrie infantile . . .	DUCHÉ (D.)
Pédiatrie-Puériculture . . .	POLONOVSKI (G.)	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
	ROSSIER (A.)		
Pharmacologie	BOISSIER (J.)	Stomatologie	{ CERNÉA (P.)
	LECHAT (P.)		{ CHAPUT (M ^{me} A.), m.c. agr
Physiologie	PARROT (J.), pr. s. ch.		{ GRELLET (M.)
	DEJOURS (P.)	Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.)
	GOUGEROT (L.), m. conf.		{ LAMOTTE (M.)
Physique médicale	pr. s. ch.	Urologie	QUENU (L.)
	KELLERSHOHN		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE		
	ABOULKER (P.)	Clinique obstétricale . . .	{ GRASSET (J.)
	AMELINE (A.), pr. s. ch.		{ LEPAGE (F.)
	HUGUIER (J.)		{ MAYER (M.)
Clinique chirurgicale . . .	OLIVIER (G.)		{ RAVINA (J.)
	PADOVANI (P.)	Clinique ophtalmologique .	{ DESVIGNES (P.)
	POILLEUX (F.)		{ OFFRET (G.)
	ROUX (M.)	Clinique oto-rhino-laryngo-	
	VERNE (J.-M.)	logique	MADURO (R.)
	BOUDIN (G.)	Clinique pédiatrique et pué-	
	CONTE (M.)	riculture	LAPLANE (R.)
	DOMART (A.)	Clinique psychiatrique . .	BARUK (H.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.)	Clinique urologique . . .	KUSS (R.)
	RAMBERT (P.)	Médecine légale	GAULTIER
	THIEFFRY (S.)		
	TURIAF (J.)		

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Biochimie médicale	ETTORI (J.) Pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté . . . M. LENA (J.)

Secrétaires M^{me} BEURLAND (H.), M^{lle} CHAINTREUIL (G.), M^{lle} HURÉ (A.)

Conservateur en Chef M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs M^{lles} DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)

Bibliothécaires { M^{mes} CONTET (J.), FORGET (F.),
M^{lles} LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon père,

Anatole MUHLSTEIN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556011_0013

A Monsieur le Professeur Maurice LAMY

Qui a bien voulu accepter la présidence
de cette Thèse,

En témoignage de ma reconnaissance pour
son enseignement bienveillant et pour
l'agrément comme l'efficacité des
conditions de travail qu'il a su créer
dans son service.

Au Docteur Jean FREZAL
Professeur Agrégé à la Faculté

Inspirateur de ce travail, qu'il a
constamment guidé,

Avec toute ma reconnaissance pour son
amicale attention.

A Jean-Jacques POCIDALO

Qui a eu la gentillesse de se charger
d'une partie importante des investigations
biologiques, auxquelles il a apporté sa
haute compétence,

En témoignage de ma fidèle amitié.

Au Docteur Jean - Claude DREYFUS
Professeur Agrégé à la Faculté

A Mademoiselle Marie - Claude BLAYO
Chef de Laboratoire
Stagiaire de recherches au C.N.R.S.

Avec mes remerciements pour leur aide
technique efficace.

CHAPITRE I : LA METHEMOGLOBINE

La méthémoglobine est une hémoglobine oxydée dont le fer, passé à l'état ferrique, est devenu impropre au transport de l'oxygène : c'est donc une ferri-hémoglobine, également appelée méthémoglobine acide.

A - STRUCTURE

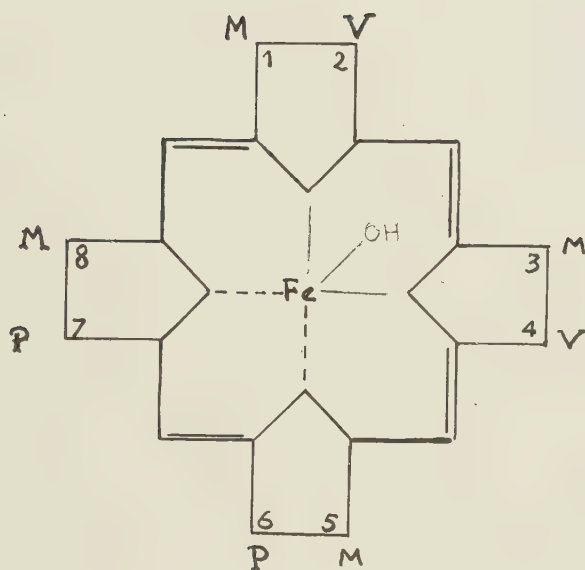
La méthémoglobine, hétéroprotéide d'un poids moléculaire de 68.000, se compose d'une protéine : la globine, et d'un groupement prosthétique représenté par quatre molécules d'hématine.

La globine, molécule ovoïde, possède une surface irrégulière " faite de creux et de bosses " (1) elle comporte deux moitiés symétriques, formées chacune de deux chaînes polypeptidiques et ces chaînes diffèrent notamment par la séquence de leurs acides aminés terminaux.

Chaque demi-chaîne compte environ trois cents acides aminés.

L'hématine comprend un atome ferrique au centre d'une molécule de protoporphyrine type III, le fer étant lié à l'azote des noyaux pyrrol.

fig I - Ch. I



hap. I.

Fig. I

HEMATINE

$\text{M} : -\text{CH}_3$
 $\text{V} : -\text{CH}=\text{CH}_2$
 $\text{P} : -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$

La situation des molécules d'hématine par rapport à la globine n'est pas encore établie, on sait seulement qu'elles sont disposées dans deux plans différents et en deux groupes symétriques par rapport à l'axe de la globine.

Il existe des interactions entre les atomes de fer d'un même couple, responsables comme nous le verrons de la forme en S de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine.

L'hématine est liée à la globine par les radicaux acide: propionique des noyaux pyrrol, mais on ignore encore la nature des groupes aminés liés à l'hème : d'après Coryell et Pauling (2) ce seraient des radicaux imidazole de l'histidine mais cette hypothèse a été récemment mise en doute. Les rapports entre l'atome ferrique et la globine font aussi l'objet de discussions: selon les conceptions généralement admises, le fer, outre ses quatre liaisons azotées, situées dans le plan de la porphyrine, a une liaison de coordination de part et d'autre de celui-ci et perpendiculairement à lui; l'une de ces liaisons fixe le fer directement à la globine, l'autre retient une molécule d'eau. Dans cette hypothèse l'hématine serait située à la surface de la molécule protéique. Récemment George et Lyster (3) ont envisagé la possibilité d'une structure en fente de l'hémoglobine et de la méthémoglobine (" crevice configuration "); l'atome de fer, ferreux ou ferrique, enfoui dans la globine, aurait sa dernière liaison de coordination occupée non plus par une molécule d'eau mais par un groupement aminé supplémentaire, soit Y.

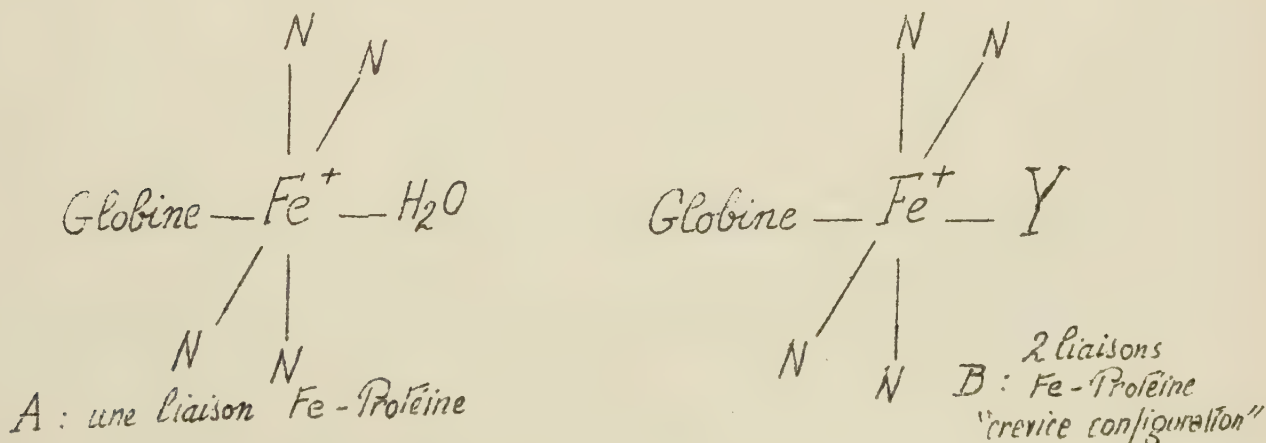


Fig 2 - Les liaisons Fer-protéine

Cette conception contestée pour l'hémoglobine normale, est actuellement retenue par Gerald et George (11) pour la structure de l'hémoglobine M. (voir chapitre IV).

B - DERIVES DE LA METHEMOGLOBINE ACIDE

1°) L'hydroxyde de méthémoglobine ou méthémoglobine alcaline

Globine Fe-OH se forme spontanément à des pH compris entre 6 et 10. Les proportions respectives des deux formes de méthémoglobine en fonction du pH sont données par l'équation d'Austin et Drabkin (4).

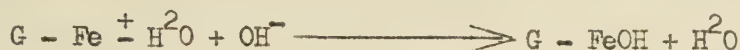
$$\text{pH} = 8,12 + \log \frac{\text{Méthémoglobine alcaline}}{\text{Méthémoglobine acide}}$$

Les valeurs ainsi calculées correspondent aux données expérimentales de Haurowitz (5)

pH	% Méthémoglobine alcaline	% Méthémoglobine acide
6	0	100
7	5,1	94,9
7,5	13,8	86,2
8	29	71
8,5	51,8	48,2
9	84,3	15,7
10	100	0

La conversion de la méthémoglobine acide en son hydroxyde peut s'écrire de deux façons : (3)

- soit remplacement de la molécule d'eau par un ion hydroxyle :



- soit ionisation de la molécule d'eau liée au fer avec départ d'un ion H^{+} .



2°) De nombreux ions tels que F^{-} , CN^{-} , N_3^{-} , sont également capables de réagir avec la méthémoglobine en remplaçant la molécule d'eau liée au fer. La cyanméthémoglobine est le plus intéressant de ces composés, car il permet un dosage précis de la méthémoglobine. L'affinité de l'ion CN pour celle-ci a été mise à profit pour le traitement de l'intoxication par les cyanures (7, 8, 9) : la méthémoglobine obtenue par l'action d'un agent méthémoglobinisant tel que le nitrite de soude ou le para-amino-propio-phénone déplace l'ion CN^{-} de la ferri-cytochrome-oxydase : (10)

Enfin le dithionite $Na_2S_2O_4$ réduit la méthémoglobine en hémoglobine alors que l'eau oxygénée la transforme en peroxyde de méthémoglobine, dérivé d'oxydation peu stable.

Dans leur ensemble, tous ces dérivés de la méthémoglobine sont des composés d'addition ou d'oxydo-réduction de l'atome de fer : ce sont des témoins de la "réactivité hémique".

C - SPECTRE D'ABSORPTION DE LA METHEMOGLOBINE ET DE SES DERIVES

La méthémoglobine et chacun de ses dérivés possèdent un spectre d'absorption particulier et caractéristique de l'état chimique du fer dans la molécule.

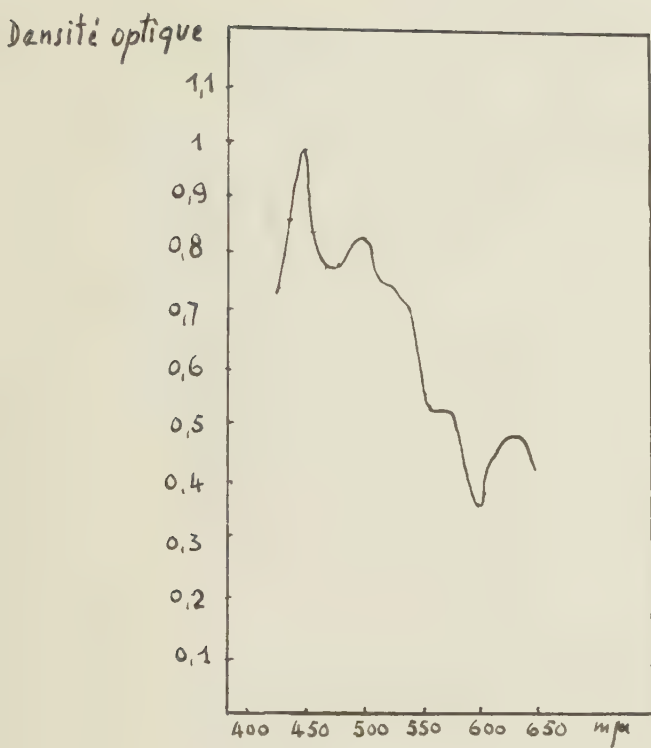


Fig. 3 . . . Chap. I

Courbe d'absorption de La Méthémoglobine
normale A.

1°) Méthémoglobine acide

Elle possède deux bandes d'absorption principales dans le visible. L'une dans le vert, à 500 m μ est commune à tous les dérivés de l'hémoglobine, l'autre, dans le rouge, à 632 m μ est trois fois moins intense que la première : elle est caractéristique de la méthémoglobine acide humaine normale, MetHgb A; de la méthémoglobine foetale MetHgb F, des méthémoglobines humaines anormales, à l'exception de la MetHgb Met de la plupart des méthémoglobines animales. C'est en effet l'état de l'hématine et non pas celui de la globine qui détermine le spectre d'absorption (11) : dans l'hémoglobine M, on pense que l'anomalie protéique consisterait en une " configuration en fente " avec deux liaisons fer-globine (12).

Figure 3 - Courbe d'absorption de la MetHgb A

2°) Dérivés de la méthémoglobine

Chacun possède un spectre particulier, par exemple la fluor méthémoglobine a une bande principale à 610 m μ , le peroxyde de méthémoglobine en a trois assez larges : 500-513 , 545-558 , 584-600m μ .

L'hydroxyde de méthémoglobine, ou méthémoglobine alcaline donne deux bandes principales dans le vert, à 577 et 540 m μ . L'absence d'absorption dans le rouge explique que la recherche spectroscopique de la méthémoglobine puisse être faussée dans une solution de pH élevé : au-dessus de pH7, la bande caractéristique à 632 m μ s'efface, à cause de la trop grande proportion de méthémoglobine passée à la forme alcaline.

La cyannéthémoglobine possède une bande très nette à 541 m μ . L'absence d'absorption à 632 m μ de ce composé très stable est utilisée pour le dosage spectrophotométrique de la méthémoglobine (6). On mesure l'absorption à 632 m μ avant et après l'addition d'une goutte de cyanure de potassium.

D - METHODES D'IDENTIFICATION ET DE MESURE DE LA METHEMOGLOBINE DANS LE SANG

1°) Identification

La couleur brun-chocolat, couleur qui ne se modifie pas par une agitation vigoureuse au contact de l'air, permet déjà de soupçonner la présence d'un pigment anormal (13). L'examen au spectroscope apporte la certitude: le sang prélevé sur héparine est dilué au centième. Au spectroscope, on constate la présence d'une bande d'absorption à 630 m μ disparaissant par addition d'une goutte de cyanure de potassium, ou de dithionite. L'examen doit être pratiqué extemporanément, car la méthémoglobine est spontanément réduite dans le sang normal laissé au contact de l'air.

Si la recherche s'avère négative, il peut être nécessaire, avant d'affirmer que le sang examiné ne contient pas de méthémoglobine, d'abaisser le pH à 6 en diluant le sang dans une solution tampon et de procéder avec des solutions plus concentrées, au 10e, voire au 5e (14). Il s'agit d'ailleurs souvent dans ces cas de méthémoglobines anormales, d'où l'intérêt de pratiquer une courbe complète de l'absorption dans le spectre visible chaque fois qu'il n'existe pas ou peu d'absorption à 632 m μ , en présence d'une cyanose idiopathique (voir chapitre IV).

2°) Méthodes de dosage

Le taux de méthémoglobine s'exprime :

- soit en grammes contenus dans 100 ml,
- soit plus souvent en pourcentage de l'hémoglobine totale.

a) Méthodes gazométriques

Elles reposent sur la détermination de la quantité d'"hémoglobine inactive " incapable de se combiner à l'oxygène ou à l'oxyde de carbone. Nicloux et Fontes (15) furent les premiers à appliquer cette méthode en mesurant l'augmentation de la capacité en oxygène après réduction du sang par le dithionite. Ramsay (15) préfère réduire la méthémoglobine par le titane. D'autres auteurs, tels que Van Slyke (17) se rapportent à l'augmentation de la capacité en oxyde de carbone après dithionite.

Ces méthodes sont extrêmement précises.

On trouve cependant des chiffres de 2 p.100 supérieurs à ceux donnés par les procédés spectrophotométriques. Ceci est dû à la présence dans le sang d'une petite quantité de ferro-hémoglobine non fonctionnelle (17-18).

b) Méthodes spectrophotométriques

On mesure le rapport entre les absorptions à deux longueurs d'ondes différentes, par exemple 540 et 560 m μ ou 510 et 635 m μ . Des tables donnent directement le pourcentage de méthémoglobine en fonction du chiffre obtenu (19-20) c'est le procédé employé par le Dr. J.C. Dreyfus au Laboratoire de Chimie pathologique de l'Hôpital des Enfants Malades. La marge d'erreur est d'environ 5 p. 100. La méthode de Horecker et Brackett (27) est fondée sur le même principe, mais on étudie l'absorption dans l'infra-rouge.

On peut également, selon la technique d'Evelyn et Malloy (6) doser la méthémoglobine par le cyanure de potassium : la diminution de l'absorption à 632 m μ après addition d'une goutte de ce produit est fonction de la quantité de cyanméthémoglobine formée, donc proportionnelle à la quantité de méthémoglobine contenue dans 100 ml de sang. Si l'on veut exprimer le résultat

non plus en grammes p. 100 mais en pourcentage d'hémoglobine totale, il est nécessaire de doser également celle-ci. Dans un 2ème échantillon de sang, Evelyn et Malloy méthémoglobinisent toute l'hémoglobine par le ferri-cyanure et dosent alors la méthémoglobine par le procédé décrit ci-dessus. Cette méthode est très employée dans les pays Anglo-saxons, elle est extrêmement précise, la marge d'erreur est inférieure à 1 p.100.

Citons la méthode de Dubost (28) qui n'est plus utilisée à l'heure actuelle, mais qui a été en faveur en France il y a quelques années: elle repose sur la disparition de la bande de méthémoglobine à des dilutions croissantes.

E - TAUX NORMAUX DE METHEMOGLOBINEMIE.

1°) Chez l'adulte

Le taux normal est compris entre 0 et 2 p. 100 mais avec une méthode gazométrique, la limite supérieure de la normale peut atteindre 5 p. 100. Le chiffre de 7 p. 100 indiqué par Ramsay (16) paraît néanmoins nettement exagéré. La cyanose apparaît à partir de 1,5 g de méthémoglobine par 100 cm³, soit un peu moins de 10 p. 100 de l'hémoglobine totale.

Auteurs	Taux moyens en % de Hb totale	Taux extrêmes	Méthode
Roughton-Darling Root (23)	2,8	0,7 - 5	Gazométrique
Ramsay (16)	1,9	0,5 - 7	"
Van Slyke -Hiller- Weisiger (17)	1,28	0,6 - 1,8	"
Van Slyke-Hiller- Weisiger (17)	0,4	0 - 1,1	Spectrophoto- métrique
Paul et Kemp (24)	0,4	0,1 - 0,8	

2°) Chez l'enfant

Le taux normal est plus élevé, et ceci d'autant plus que l'enfant est plus jeune. Le métabolisme de la méthémoglobine chez l'enfant sera envisagé dans le chapitre suivant.

Le tableau suivant est emprunté à Kravitz et Elegant (25), le taux de méthémoglobine a été déterminé par la méthode d'Evelyn et Malloy (7). Il est exprimé en pourcentage d'hémoglobine totale.

Age	Taux moyens	Taux extrêmes	Nombre de cas étudiés
Prématuré : naissance- 7è jour	2,3	0,08 - 4,4	29
7è - 72è jour	2,2	0,02 - 4,7	21
Nouveau-né à terme: 1er-10è j	1,5	0 - 2,8	39
Nourrisson: 1 mois- 1 an	1,2	0,17 - 2,4	8
Enfant : 1 - 14 ans	0,79	0 - 2,4	

Dans le sang du cordon, le taux de méthémoglobine est plus bas qu'aux premiers jours de la vie..

Sur 8 cas les auteurs ont trouvé une moyenne de $0,47 \pm 0,04$. Betke et Rau (26), utilisant la même méthode chez 110 enfants, donnent les chiffres moyens suivants : 1er semestre 1,5 p. 100

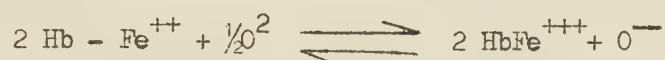
3 mois - 1an 0,5 - I p. 100

F - LA SULFHÉMOGLOBINE.

La sulfhémoglobine est quelquefois associée dans le sang à la méthémoglobine, avec laquelle elle peut être confondue à un examen spectroscopique rapide. Sa structure chimique n'est pas bien connue, elle contiendrait un atome de soufre de plus que l'hémoglobine normale, et dérive de celle-ci par action combinée d'un oxydant et de l'hydrogène sulfuré : la sulfhémoglobine est cyanogène à partir d'un taux de 0,5 g p. 100 (13), soit 4 p. 100 de Hb totale. Il n'y a pas de symptômes fonctionnels associés, mais la cyanose n'est pas réversible et ne disparaît qu'avec les hématies qui la contiennent, c'est à dire au bout de 2 mois ou par exsanguino-transfusion. L'examen spectroscopique montre une bande d'absorption à 618 m μ , qui ne disparaît pas après réduction ni après addition de cyanure. La sulfhémoglobine est toujours d'origine toxique.

CHAPITRE II - METABOLISME DE LA METHEMOGLOBINE

Dans l'organisme, la méthémoglobine participe exclusivement à des réactions réversibles d'oxydo-réduction, qui régissent son équilibre avec l'hémoglobine réduite.



A - OXYDATION DE L'HEMOGLOBINE

Normalement, l'oxydation de l'hémoglobine est un processus très lent, car le fer se trouve protégé par sa liaison protéique (1).

In vivo, la quantité de méthémoglobine formée par jour ne représente que 3 p. 100 de l'hémoglobine totale et l'oxydation d'une solution d'hémoglobine par l'air atmosphérique n'est complète qu'au bout de cinq jours (2). La quantité de méthémoglobine formée est proportionnelle au taux d'hémoglobine, l'oxyhémoglobine étant inoxydable (3).

Certains facteurs pathologiques sont capables d'accélérer l'oxydation de l'hémoglobine.

1°) Les méthémoglobinémies toxiques

De nombreux corps chimiques sont capables d'oxyder

directement l'hémoglobine, sans intervention de l'oxygène moléculaire. Le mécanisme de leur action a été bien étudié par Finch (4) et surtout Bodansky (5).

Les méthémoglobinémies toxiques déterminent une cyanose d'apparition brutale, accompagnée ou non de vertiges et de céphalées. L'évolution non traitée est en général favorable, la cyanose disparaît d'elle-même dans un délai qui est fonction de la nature du produit toxique. Quatre cas mortels ont cependant été signalés chez des nourrissons (9, 13, 17, 24). L'injection intraveineuse de bleu de méthylène ou d'acide ascorbique constitue un traitement efficace (6) dans tous les cas.

En clinique infantile, les agents les plus fréquents des méthémoglobinémies toxiques sont les nitrites et leurs précurseurs, les nitrates contenus dans l'eau de puits et qui sert à la préparation des biberons (7, 15) ou à la boisson d'une nourrice (16). Les sous-nitrate de bismuth (17-18) le nitrate d'ammonium (19) sont toxiques lorsqu'ils sont administrés à des enfants de moins de trois ans. L'aniline utilisée comme teinture ou simplement pour marquer le linge (20,24), ses dérivés tels que la phénylhydroxylamine et l'aminophénol (25) sont également nocifs par l'intermédiaire de leurs groupements aminés (4). Les sulfamides (26,29), la résorcine (29,30), la primaquine (26,28), et ses dérivés ont également été incriminés. Tous ces corps, sauf les nitrates, provoquent souvent une hémolyse associée (cf. plus loin les rapports entre hémolyse et méthémoglobinémie).

2°) Méthémoglobinémies idiopathiques transitoires dites
" autotoxiques " (35) ou entérogènes (34)

On désigne ainsi des méthémoglobinémies acquises transitoires, à l'origine desquelles on ne trouve aucun toxique exogène (34-48). Elles évoluent par crises paroxystiques, marquées souvent par des céphalées, des douleurs abdominales et des troubles du transit. La cyanose peut persister atténuée entre les crises, mais son apparition tardive plaide contre une origine

congénitale. Les examens de laboratoire montrent la présence de méthémoglobine et quelquefois de sulfhémoglobine dans le sang pendant les crises. Entre celles-ci, le taux de la méthémoglobine est souvent un peu élevé, avec des variations quotidiennes importantes. Dans les deux cas de Evans (47) il existait en outre une anémie hémolytique à corps de Heinz, et la réduction de la méthémoglobine se faisait normalement après administration de nitrite de soude.

L'étiologie de ces méthémoglobinémies transitoires est encore discutée. On a pu mettre en évidence dans certains cas la prolifération de bactéries nitrifiantes dans l'intestin (34,37,38) ou l'arbre urinaire (47). Vanotti (45) pense qu'il s'agit plutôt de porphyries, la méthémoglobinémie n'étant qu'un phénomène secondaire dû à un trouble du métabolisme de la catalase; il s'appuie sur la découverte de porphyrines dans l'urine de certains de ces malades. En fait, la porphyrinurie est très inconstante et peut d'ailleurs s'observer au cours de méthémoglobinémies toxiques (28,46), d'autre part certaines cyanoses dites " entérogènes " étaient dues en réalité à l'absorption d'aniline (35,36) ou de sous-nitrate de bismuth (18). Enfin, dans une observation (49) l'apparition très précoce de la cyanose et sa permanence font penser qu'il s'agit plutôt d'une méthémoglobinémie génotypique. Dans les cas douteux il serait intéressant d'étudier le pouvoir réducteur des hématies.

3°) Hémoglobines anormales

Toutes les hémoglobines ne sont pas également sensibles aux agents méthémoglobinisants, du fait de l'influence des groupements protéiques sur la réactivité du hème voisin. L'hémoglobine F qui à la naissance peut représenter jusqu'à 85 p.100 du pigment total, est plus facilement oxydable que l'hémoglobine adulte normale (11,51). Kiese (52) et Huennekens (71) ont étudié l'oxydation d'une solution d'hémoglobine M et l'ont trouvé deux fois plus rapide que normalement.

4°) Méthémoglobinémie et hémolyse

Les rapports entre méthémoglobinémies et anémie hémolytique ont été diversement appréciés. Ces deux phénomènes sont souvent associés dans les intoxications par les sulfamides, la résorcine, certains dérivés de l'aniline, la primaquine. Aussi certains auteurs ont-ils été amenés à les considérer comme liés. Les uns considéraient la méthémoglobinémie comme responsable de l'hémolyse, par diminution de la résistance globulaire des hématies (53), les autres attribuaient le rôle principal à l'hémolyse, pour eux la méthémoglobinémie serait due au passage de l'hémoglobine dans le sérum incapable de la réduire, et ils insistaient sur la présence de méthémoglobine plasmatique et non plus exclusivement intracellulaire.

Les travaux de Clark (55) permettent de réfuter la première hypothèse. Cet auteur n'a trouvé aucune anomalie de la résistance globulaire à l'hémolyse dans les hématies méthémoglobinémiques. La deuxième théorie a été battue en brèche par Hockwald (32) qui n'a pas noté de corrélation entre le degré de l'hémolyse et la formation de méthémoglobine. Aussi Beutler (54) estime-t-il qu'il n'existe aucun rapport de cause à effet entre l'hémolyse et la méthémoglobinémie, ce sont deux effets toxiques indépendants qui peuvent d'ailleurs survenir isolément.

L'association à une anémie hémolytique a été observée encore dans deux cas de méthémoglobinémie " entérogène " (47). La première malade, âgée de 37 ans, était devenue anémique et cyanosée à l'âge de 16 ans, à la suite d'ingestion de pilules à l'occasion d'une infection pulmonaire. Depuis cette époque, la cyanose était permanente, avec des accentuations paroxystiques, s'accompagnant de céphalées mais non de douleurs abdominales. L'injection de bleu de méthylène faisait disparaître la cyanose pendant 24 heures. La recherche de nitrites dans le sang et l'urine était négative. Chez la deuxième malade, âgée de 29 ans, l'anémie et la cyanose dataient de deux ans et s'accompagnaient de douleurs abdominales. Le plasma contenait une substance méthémoglobinisante. La guérison fut obtenue par néphrectomie droite, le rein contenait des abcès à bacilles nitrifiants.

Enfin, l'association d'une anémie hémolytique à une méthémoglobinémie congénitale a été décrite (56,57) elle est due à une hémoglobinose C chez une double hétérozygote pour les hémoglobines M et C. (voir chapitre IV)

B - LA REDUCTION DE LA METHEMOGLOBINE

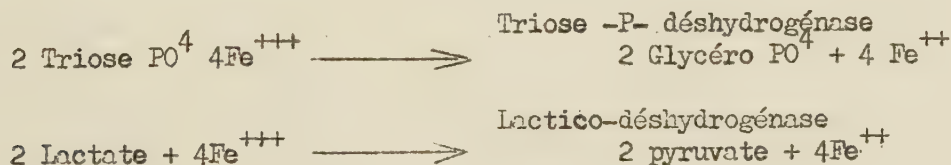
La réduction spontanée de solutions de méthémoglobine, telle que l'a étudiée Conant (58) est un phénomène réversible extrêmement lent, incompatible avec les exigences biologiques. La réduction d'hémolysats méthémoglobinisés n'est guère plus rapide, alors que dans le sang, le taux de réduction atteint 3,2 p.100 par heure (59). Cette accélération est due à la présence dans les hématies d'enzymes transporteurs d'hydrogène qui couplent la réduction de la méthémoglobine à la glycolyse (60) : le glucose, le fructose, le galactose, les trioses-phosphates, le lactate, les nucléotides puriniques peuvent être employés comme substrat.

Deux voies métaboliques sont ouvertes :

1) Voie passant par le diphosphopyridine nucléotide hydrogène :

DPNH.

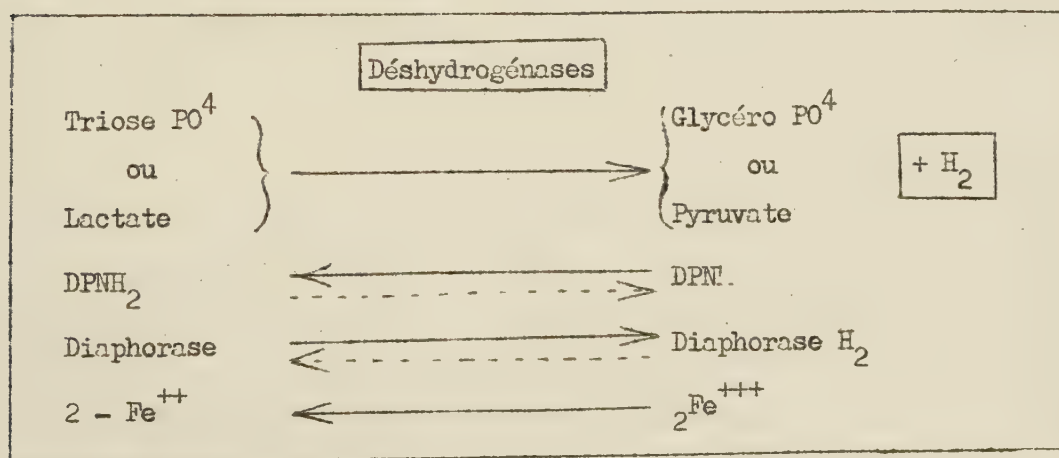
Les électrons nécessaires à la réduction de la méthémoglobine sont fournis par l'oxydation du glucose selon la voie normale d'Embden-Meyerhof. Ils sont prélevés par les déshydrogénases appropriées soit au stade triose-phosphate, soit au stade lactate :



La première réaction est normalement la plus importante car la seconde exige un gros excès de lactate. Le nombre d'atomes ferriques réduits par molécule de substrat est de quatre pour le glucose et de deux pour le triosephosphate ou le lactate.

Deux enzymes, en plus des déshydrogénases sont nécessaires à la poursuite de ces réactions : le DPN et la diaphorase ou cofacteur 1 de Gibson. L'intérêt des nucléotides pyridiniques a été prouvé par Gutmann, Jandorf et Bodansky (62) qui ont montré que leur hydrolyse inhibe la réduction de la méthémoglobine dans les hydrolysats normaux. La réduction se poursuit si l'on protège le DPN par le nicotinamide. Le DPN est réduit par les déshydrogénases en DPNH, qui réduit à son tour un accepteur d'hydrogène intermédiaire, la diaphorase. C'est un enzyme dont le groupement prosthétique est un flavine-adénine-dinucléotide (60), elle a été isolée d'abord par Straub (63) dans le myocarde, puis récemment par Scott (64) dans les hématies. Cet auteur a proposé une méthode de dosage colorimétrique, fondée sur la capacité de l'enzyme de catalyser la réduction du 2-6 dichlorobenzène - indophénol. La diaphorase est un accepteur d'hydrogène pratiquement spécifique du DPNH, le TPNH étant 10 fois moins actif. Une fois réduite, la diaphorase réagit directement avec la méthémoglobine qu'elle transforme en hémoglobine.

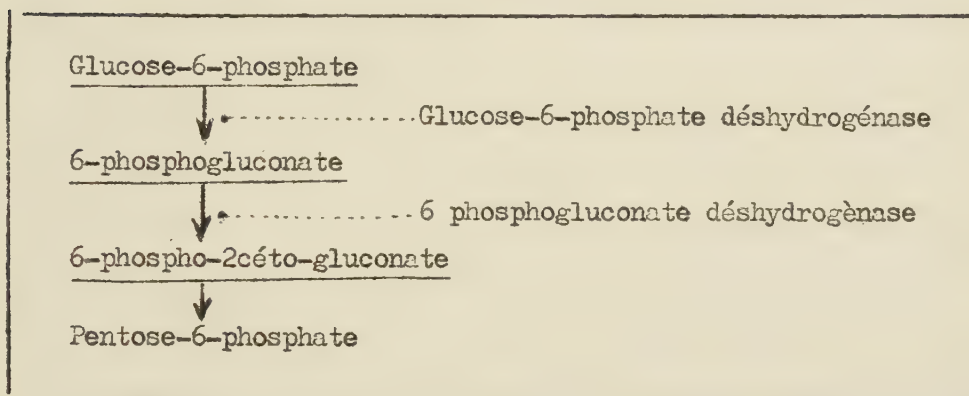
Fig. 1 La voie - DPNH



2) Voie passant par le triphospho-pyridine-nucléotide hydrogéné (TPNH)

Les électrons sont fournis par l'oxydation du glucose-6-phosphate selon la conception de Dickens (65) d'oxydation progressive (stepwise oxidation).

Fig 2 - Ch. II - Oxydation des hexoses-phosphates (Dickens)

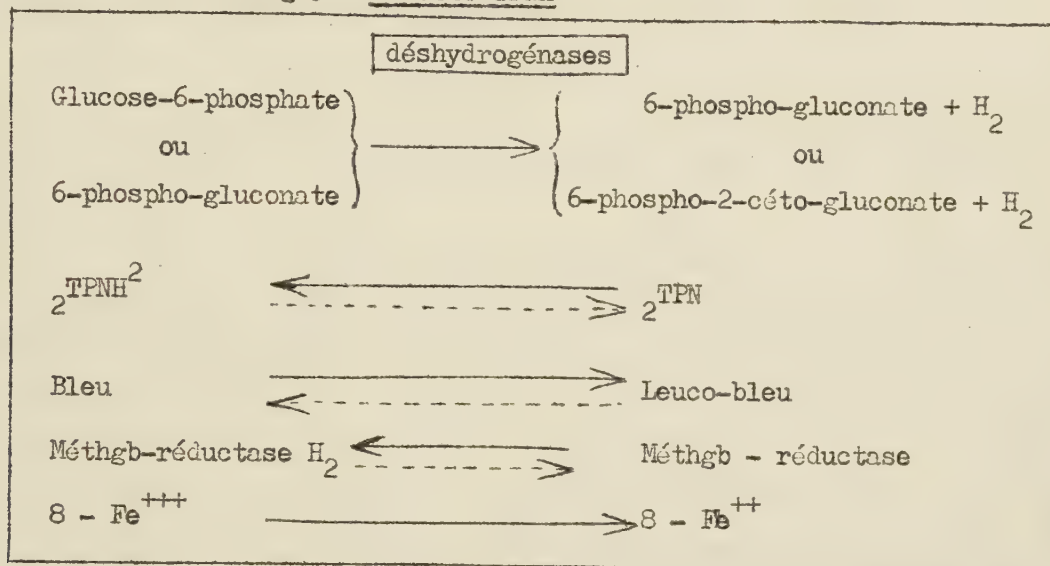


Une seule molécule de glucose peut ainsi réduire 8 atomes ferriques, en présence des déshydrogénases convenables, et de deux autres enzymes qui sont le TPN et la TPN-oxydase (66) ou méthémoglobine-réductase (67,68) ou cofacteur 2 (60). Il s'agit d'une hémoprotéide contenant un seul hème d'un poids moléculaire de 185.000, découvert par Warburg (60) et partiellement isolé par Kiese (67) et Huennekens (68), grâce à un fractionnement par le sulfate d'ammonium. Lonn et Motolsky (69) l'ont identifié par électrophorèse sur papier.

La méthémoglobine-réductase est réduite essentiellement par le TPNH et très accessoirement par le DPNH (68), en présence de bleu de méthylène ce qui limite beaucoup l'intérêt physiologique de cette chaîne d'enzymes. Cependant il existe probablement (70) dans l'hématie normale une substance pouvant remplacer le bleu de méthylène dans ce rôle de catalyseur de la réduction de la méthémoglobine-réductase par les nucléotides pyridiniques : d'après Huennekens (71), il s'agirait de l'ion ferrique libre associé à un cofacteur de la méthémoglobine réductase.

Les accepteurs d'hydrogène de la méthémoglobine réductase sont, outre la méthémoglobine, l'oxygène atmosphérique (66) et le cytochrome C, bien que cette substance n'existe que dans l'hématie nucléée. Huennekens (68) admet que l'enzyme fonctionne comme cytochrome-réductase au cours de la vie foetale.

Fig 3 - La voie TPNH



C - ASPECTS CLINIQUES DU METABOLISME DE LA METHEMOGLOBINE CHEZ L'ADULTE

1°) Chez l'adulte normal

Normalement, la méthémoglobine continuellement formée par oxydation spontanée, qui représente environ 3 p.100 de l'hémoglobine totale est réduite par les nucléotides pyridiniques hydrogénés, grâce à des transporteurs d'électrons intermédiaires. Les opinions divergent quant à la nature de ceux-ci.

- Pour Gibson (61): seule la diaphorase, intermédiaire entre DPNH et méthémoglobine serait présente dans l'hématie normale.

- Scott (70) estime que l'hémolysat normal contient également un intermédiaire entre TPNH et méthémoglobine-réductase. Ce cofacteur a été isolé par Huennekens (71).

Waisman enfin (74) n'a trouvé aucun intermédiaire entre la méthémoglobine et le DPNH ni le TPNH dans les hémolysats normaux.

2°) Dans les méthémoglobinémies congénitales récessives

Les hématies sont incapables de réduire la méthémoglobine endogène ou exogène. Ce fait a été mis en évidence dès 1939 par Lian Prumusan et Sassier (72), qui éliminèrent la possibilité de propriétés méthémoglobinisantes du plasma. La perte du pouvoir réducteur des hématies a été confirmé par Sievers et Ryon (73), Scott (70), Waisman (74), Recknagel (75), Eder, Finch et Mc Kee (2). Ces auteurs transfusèrent à un receveur atteint d'aplasie médullaire, des hématies méthémoglobinémiques et constatèrent qu'elles étaient incapables de réduire leur propre méthémoglobine et celle formée par injection de nitrite de soude.

Gibson en 1948 (61) a pu préciser la nature du trouble métabolique qui touche la diaphorase et non les enzymes de la glycolyse, telles que les déshydrogénases et le DPN. Chez 6 sujets, appartenant à deux familles différentes, la consommation de triose-phosphate par les hémolysats à pH 7,4, en présence de DPN et de bleu de méthylène était nettement diminuée : de moitié chez trois d'entre eux, un peu au-dessous de la limite inférieure de la normale chez les autres. La consommation du triose-phosphate était ramenée à la normale par l'addition de diaphorase sous forme de solution de Straub (56). Cependant Gibson lui-même (76) fera remarquer qu'une réduction seulement partielle de l'activité enzymatique de la diaphorase ne peut suffire à expliquer l'inhibition complète de la réduction de la méthémoglobine dans les hématies. Ceci est peut être dû au blocage concomitant de la voie TPNH par absence du cofacteur de la méthémoglobine-réductase.

3°) Dans les méthémoglobïnémies dominantes, ou hémoglobïnoses M, les hématies ont un pouvoir réducteur normal (52,57) mais contiennent une méthémoglobïne anormale, deux fois plus oxydable (52) et irréductible, même par le dithionite (voir chapitre IV).

4°) Action des agents thérapeutiques.

a - L'influence du bleu de méthylène sur l'oxydo-réduction de l'hémoglobïne a été étudiée pour la première fois par Warburg en 1930 (60). En l'absence de substrat glucosé le bleu de méthylène possède des propriétés méthémoglobïnisantes :



En présence de glucose, ou d'une autre source d'ions H^+ , le bleu de méthylène accélère plus de dix fois la réduction de la méthémoglobïne, l'accélération est proportionnelle aux taux du colorant jusqu'à une concentration maxima de 5×10^{-5} M pour 100 ml. environ (87). Le bleu de méthylène (B.M.) active l'oxydation des nucléotides pyridiniques hydrogénés, DPNH et TPNH. Dans les hémolysats normaux, le B.M. accélère la réduction de la méthémoglobïne par le lactate, via le DPNH, mais en présence de glucose, 80 à 85 p.100 du substrat est oxydé par la voie TPNH, dont le rendement est bien meilleur. Ce fait, déjà mis en évidence par Gibson (61) a été confirmé récemment grâce à des expériences utilisant du carbone marqué (87).

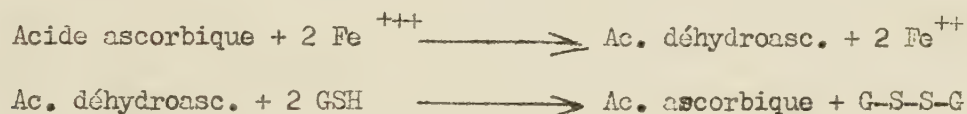
Dans les hémolysats méthémoglobïnémiques, l'action du B.M. porte uniquement sur le TPNH (60,61,79) et n'accélère pas la réduction de la méthémoglobïne par le lactate. Le colorant ne peut remplacer la diaphorase, chaînon manquant à la voie du DPNH.

Dans les hémoglobïnoses M., enfin, le bleu de méthylène est très peu efficace, car il ne peut réduire la méthémoglobïne anormale mieux que ne le font les systèmes enzymatiques normaux (cf. chapitre IV).

b - L'acide ascorbique

Son emploi a été proposé pour la première fois par Lian en 1939 (72). Il s'est révélé moins efficace que le bleu de méthylène dans les méthémoglobinémies toxiques et congénitales, même à doses relativement élevées (1gr par jour). L'acide ascorbique agit en réduisant directement la méthémoglobine (comme le ferait par exemple le dithionite in vitro).

Il s'agit d'une réaction bimoléculaire catalysée par les métaux lourds (77); au cours de laquelle l'acide ascorbique est oxydé en acide dihydroascorbique, lui-même régénéré par le glutathion réduit.



Le glutathion réduit est lui-même capable de réduire la méthémoglobine, par le même mécanisme (85) :



Le rendement de ces réactions est bien inférieur à celui obtenu par les systèmes enzymatiques normaux du globule rouge. Aussi le scorbut et les anémies par sensibilité à la primaquine ne s'accompagnent-ils pas de méthémoglobinémie.

D - METABOLISME DE LA METHEMOGLOBINE CHEZ LE NOURRISSON

Le taux normal de la méthémoglobinémie est plus élevé chez l'enfant de moins d'un an que chez l'adulte (cf. p.8, chapitre I), le nourrisson est également plus sensible à l'action des agents méthémoglobinisants. L'observation de Fawns et Aldrige (15) est significative à cet égard : une mère et ses trois enfants buvaient la même eau de puits, contaminée par des nitrates le taux résultant de la méthémoglobinémie était de 56,8 p. 100 chez le nourrisson

de 5 mois, 16,7 p.100 chez l'enfant de 2 ans et 9,5p.100 chez la mère et l'aîné âgé de trois ans. Les seuls cas mortels de méthémoglobinémie toxique concernent des jeunes enfants (9,13,17,24). La méthémoglobinémie congénitale est également moins bien supportée chez eux (cf. chapitre III). Ce phénomène a reçu plusieurs explications.

1°) L'immaturité enzymatique chez les nouveaux-nés

L'immaturité des systèmes enzymatiques de réduction de la méthémoglobine a été mise en évidence par Kunzer et Schneider (78), Dawson et Desforges (79) et Ross et Desforges (80). Cette dernière étude a porté essentiellement sur le sang du cordon. Les hématies ont été méthémoglobinisées par du nitrite, puis mises en suspension dans du sérum glucosé ou du lactate avec ou sans bleu de méthylène.

a - Le système DPNH.

C'est le plus souvent touché, ainsi qu'en témoigne la diminution du pouvoir réducteur du glucose isolé et du lactate avec ou sans bleu : le déficit enzymatique porte sur la diaphorase ou plus probablement sur le DPNH, dont la production est diminuée chez le nouveau né, par ralentissement des premiers stades de la glycolyse (81).

b - Le système TPNH

Il est en général intact. Le pouvoir réducteur du glucose est normal en présence de bleu de méthylène. Lonn et Motulsky (69) ont trouvé par électrophorèse une diminution de la méthémoglobine-réductase dans le sang du cordon, mais ce déficit est compensé par la production accrue de TPNH chez le nouveau-né (82). Chez deux nourrissons sensibles à la primaquine par défaut de glucose - phosphate déshydrogénase la réduction de méthémoglobine était nulle en présence de glucose et de bleu de méthylène du fait de l'absence de production de TPNH (80,86).

2°) Autres facteurs

L'hémoglobine F est plus facilement oxydable que l'hémoglobine A (11,51). Kravitz et Elegant (83) ont également invoqué l'hémolyse néonatale comme cause du taux élevé de méthémoglobinémie dans la période néo-natale: cette hypothèse paraît peu vraisemblable à la lumière des constatations de Beutler (48) qui n'a pas trouvé de corrélation entre hémolyse et méthémoglobinémie. Enfin, Cornblath (84) attribue un rôle au pH intestinal élevé qui permettrait la survie des bactéries nitrifiantes.

CHAPITRE III - LES METHEMOGLOBINEMIES CONGENITALES RECESSIVES

Depuis la première observation de François (1) en 1844, une cinquantaine de familles atteintes de méthémoglobinémie congénitale récessive (M.C.R.) ont été décrites (1-50), dont quatre françaises (12,20,24,49) auxquelles il faut ajouter quatre observations personnelles, recueillies trois dans le service de notre maître le Professeur Lamy, et l'une dans celui du Dr Di Matteo. Elles seront étudiées à la fin de ce travail. Les familles comptent chacune de un à cinq sujets atteints, la moitié environ se présente comme des cas isolés. Le sexe n'influe pas sur la fréquence de la maladie, non plus que les facteurs ethniques.

L'étiologie de la M.C.R. a été longtemps débattue : jusqu'à Van Heukelom (10) les auteurs ont surtout insisté sur le caractère idiopathique et intraglobulaire de l'affection, d'où le terme de " méthémoglobinémie autotoxique et intraglobulaire " (3). La distinction n'était pas faite entre M.C.R. et méthémoglobinémies transitoires " entérogènes ", toutes deux étaient censées relever d'une autointoxication par substance oxydante contenue dans le plasma (5). Cette hypothèse fut démentie par Lian et coll. (12) en 1939 qui démontrèrent que le sérum de ces malades ne possédait pas de pouvoir méthémoglobinisant. Frappés par l'augmentation du diamètre et du volume moyen des hématies, ces auteurs les soupçonnèrent d'être pathologiques et d'avoir perdu leur pouvoir réducteur normal. Cette opinion les amena à proposer un traitement par une substance réductrice en l'occurrence l'acide ascorbique, qui donna d'excellents résultats. La nature du trouble de la réduction fut précisée en 1948 par Gibson (51) dont la théorie reste actuellement valable dans ses grandes lignes (voir chapitre III p. 15.)

Le caractère familial de la maladie fut pressenti très tôt (6,10,12) mais Bensley, Rhea et Mills (11) furent les premiers à en apporter la preuve en étudiant deux germains méthémoglobinémiques. Le mode de transmission de la tare devait ensuite être controversé : jugé récessif par certains (18,24,25) il était considéré comme dominant par d'autres, tels Codounis (52). En fait, il existe deux types distincts de méthémoglobinémie congénitale : le premier récessif, fait l'objet de ce chapitre, il est dû à une anomalie des systèmes enzymatiques de réduction. Le deuxième groupe, auquel appartiennent les cas grecs, est effectivement dominant, il constitue une variété particulière d'hémoglobinopathie, l'hémoglobinoïde M que nous étudierons au chapitre suivant.

A - LA CYANOSE

La cyanose est pratiquement l'unique manifestation de la M.C.R. dans sa forme typique, c'est une cyanose congénitale, permanente, isolée ou accompagnée de troubles fonctionnels très discrets. Elle apparaît pour un taux de méthémoglobinémie de 1,5 g p.100 soit un peu moins de 10 p.100 de l'hémoglobine totale.

1) Caractères cliniques

De teinte gris-ardoisé, tirant parfois sur le brun (12), elle prédomine aux lèvres, aux ongles, aux muqueuses jugales et conjonctivales, qui deviennent violacées. L'aspect du fond d'oeil, aux veines turgescents et dilatées, est voisin de celui de la maladie de Vaquez ou des cardiopathies congénitales (12,38).

2) Date d'apparition

La cyanose existe en général dès la naissance, et on peut noter la teinte " chocolat " du sang du cordon (39). Ailleurs, elle apparaît brutalement au cours des premiers jours de la vie : à la huitième heure (39), au

septième jour (26), à la quatrième semaine (30), à la dixième (31).

Plus rarement, la cyanose n'apparaît que plus tardivement, à onze ans (11), au cours de la première enfance (24) ou de l'adolescence (18), voire à l'âge adulte (2,37), mais la nature congénitale de ce dernier cas n'est pas absolument prouvée. Dans l'ensemble la date d'apparition de la cyanose est relativement constante au sein d'une même famille.

3) Evolution

La permanence de la cyanose est un élément important, qui l'oppose aux méthémoglobinémies toxiques ou " entérogènes ". Son intensité est relativement constante, cependant elle augmente en hiver (30,32,43) et en période pré-menstruelle. L'ingestion d'agrumes en quantité importante peut l'atténuer, et la famille décrite par Körver (31) se singularisait par un goût particulièrement marqué pour les citrons, qui constituaient leur dessert favori.

Dans une observation de M.C.R. authentique, étudiée par Scott, (43), la cyanose notée au cours de l'enfance, disparut à l'âge adulte : un Esquimau, qui à l'âge de huit ans avait une méthémoglobinémie de 22,2 p.100 n'en avait plus que 4,8 p.100 à seize ans, et n'était plus cyanosé : chez les parents des malades, on peut quelquefois retrouver des antécédents de cyanose transitoire au cours de l'enfance : à onze ans chez la mère des malades de Lian (12) où des taux de méthémoglobinémie à la limite supérieure de la normale, même avec des méthodes gazométriques, 2-5 p.100 (31,32). On peut se demander s'il ne s'agit pas là de manifestations atténuées chez des sujets hétérozygotes pour le gène anormal. Cette hypothèse a été étayée par les constatations de Swoboda et Weippl (48) qui ont trouvé chez le père de leur malade une diminution du pouvoir réducteur des hématies malgré une méthémoglobinémie normale. Cette épreuve dynamique, analogue à celle proposée par Childs (53) pour les hyperplasies surrénales, mériterait d'être répétée, afin de vérifier l'existence de formes pseudo-dominantes de la M.C.R. de diagnostic purement biologique chez les hétérozygotes.

B - COMPLICATIONS

A la cyanose, symptôme isolé dans environ la moitié des cas, peuvent s'associer des troubles divers, les uns certainement liés à l'anoxémie, les autres d'étiologie plus discutable, comme les manifestations neurologiques qui seront étudiées séparément.

1) Troubles fonctionnels

Dans un tiers des cas, la cyanose s'accompagne de troubles fonctionnels mineurs, céphalées, syncopes, vertiges ou dyspnée d'effort. Leur intensité est fonction du taux de méthémoglobininémie (bien que celui-ci ne soit pas comparable d'une observation à l'autre, du fait des méthodes de mesure différentes) : les troubles apparaissent lorsque la méthémoglobininémie dépasse 20 p. 100 (12,30,27), ils sont supprimés par le traitement. Expérimentalement, Tepperman et Bodansky (54) ont trouvé une perturbation de l'oxygénation du muscle strié effectuant un travail supérieur à 897 Kgm, chez des sujets ayant une méthémoglobininémie comprise entre 10 et 20 p.100.

2) Anomalies cardio-vasculaires

Elles sont fréquentes. La plus habituelle est la tachycardie sinusale entre 100 et 120. On peut également noter :

- des signes d'auscultation : souffle systolique (26,27,30,34,35,37, 41,48) maximum à la pointe ou au foyer pulmonaire, ou souffle diastolique (11);

- une augmentation de l'ombre cardiaque;

- des troubles de la repolarisation : inversion de T, dépression de ST dans les dérivations précordiales (14,30,36,38).

L'association d'une cyanose congénitale à de telles anomalies expose à des erreurs de diagnostic dans la mesure où elle évoque au premier chef l'existence d'une cardiopathie congénitale. Ainsi plusieurs malades ont subi un cathétérisme des cavités cardiaques et même une angiocardigraphie (26,30,35,36,37,47) qui ont toutes été normales : les troubles sont uniquement fonctionnels liés à l'anoxémie et régressent après traitement.

Expérimentalement, Clark, Van Loon et Adams (55) ont provoqué une augmentation du débit cardiaque par des méthémoglobinémies supérieures à 40 p.100. Yanemoto a obtenu des signes électriques d'ischémie myocardique par le nitrite chez le chien (56).

Chez deux malades, il existait des cardiopathies associées indépendantes de la méthémoglobinémie : endocardite rhumatismale (27) et sténose mitrale pure (49).

3) Mort subite par anoxémie

Des accidents respiratoires aigus mortels ont été rapportés chez des nourrissons méthémoglobinémiques très cyanosés. Le décès a été attribué selon les cas à une fausse-route alimentaire (31), à une cardiopathie congénitale (38), à une hypertrophie thymique (31), à une bronchopneumonie (12) à une toxicose (12); la diarrhée augmente encore la méthémoglobinémie, en favorisant la prolifération des bactéries nitrifiantes (57). Ces enfants ont probablement succombé à une anoxémie aiguë, en raison de la sensibilité extrême des nourrissons à toutes les causes toxiques ou métaboliques de méthémoglobinémie (cf. chapitre II). Les seuls cas mortels d'origine toxique ont été décrits chez les jeunes nourrissons, de même c'est chez eux qu'on trouve les taux de méthémoglobinémie congénitale les plus élevés : 51 p.100 (31), 54 p.100 (44), 56 p.100 (46). Chez le chien le taux léthal se situe aux environs de 80-85 p.100 (38,59).

4) Divers

On a signalé plus rarement :

- des troubles digestifs : ulcère duodénal associé (6,11), constipation opiniâtre (4,11). Le caractère congénital et permanent de la cyanose permet de distinguer ces M.C.R. s'accompagnant de douleurs abdominales et de troubles du transit, des méthémoglobinémies transitoires " entérogènes ".

- des troubles oculaires : cataracte sénile (22) surtout cataracte ponctuée avec iridocyclite chez un enfant de douze ans (38), non influencée par le traitement de la méthémoglobinémie. Il n'est nulle part signalé de diminution isolée de l'acuité visuelle. Ceci confirme les constatations expérimentales de Bodansky et Henley (60) qui ne trouvèrent aucune élévation du seuil visuel chez les sujets méthémoglobinisés, contrairement à ce qui se passe dans les intoxications par l'oxyde de carbone (61).

La responsabilité de la méthémoglobinémie dans ces manifestations digestives et oculaires est difficile à établir : certes Howarth (62) a trouvé une entérite ulcéreuse chez un nourrisson décédé d'intoxication par l'aniline, et Otto (38) aurait vu une cataracte survenir après une intoxication sulfamidée, mais l'action toxique directe de la méthémoglobine invoquée par cet auteur paraît bien difficile à prouver.

C - TROUBLES NEUROLOGIQUES

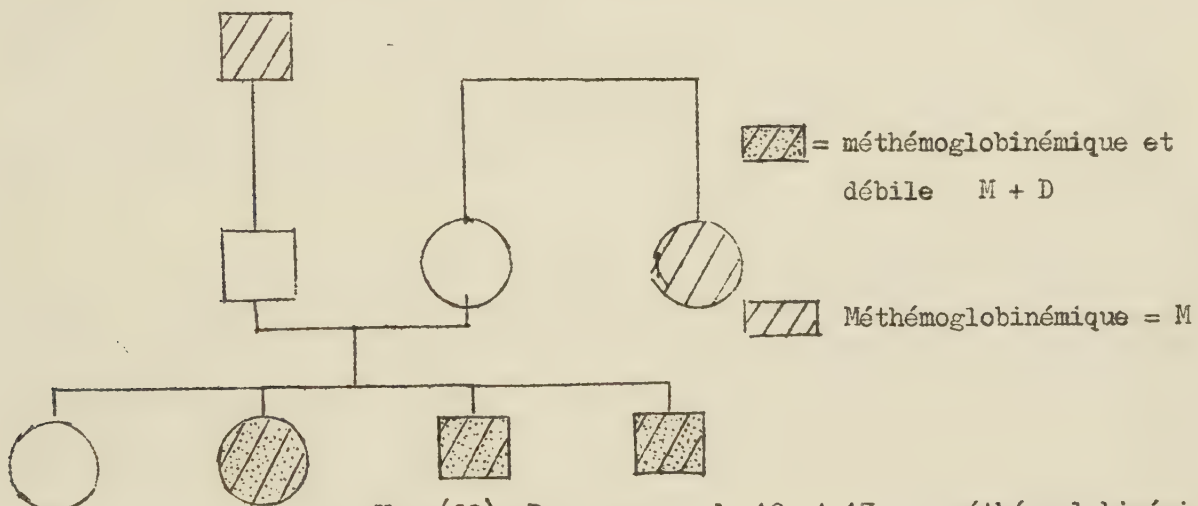
Dans huit observations (6,28,29,30,33,39,41,46), à la méthémoglobinémie s'associaient des troubles neurologiques graves. Vu l'intérêt de ces faits et l'incertitude qui règne encore sur leur interprétation, il n'est peut être pas inutile de résumer brièvement l'histoire clinique de ces malades.

1) Résumé des observations

Hitzenberger (6). Homme de 32 ans, cyanosé depuis sa naissance, sans troubles fonctionnels, ni neurologiques, mais débilité mentale. Méthémoglobinémie (Mhb) 44 p.100 (dosage gazométrique).

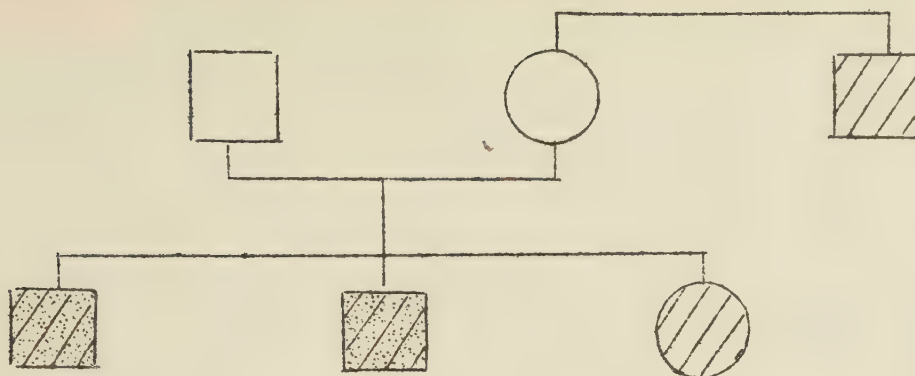
Deux frères aînés sont morts à 19 et 23 ans, cyanosés, nains et porteurs de malformations multiples non précisées.

Worster-Drought (28). Trois germains, âgés de 8, 7 et 3 ans, débiles, très hypotoniques, réflexes ostéo-tendineux abolis. Methgb 26 p.100, 18 p.100, 20 p.100. Troubles neurologiques et intellectuels non améliorés par le bleu de méthylène. Un grand père et une cousine seraient cyanosés, mais non débiles. Une soeur aînée est normale.



Kay (29). Deux soeurs de 12 et 13 ans méthémoglobinémiques internées pour débilité mentale avec areflexie tendineuse. Une soeur plus jeune normale. Methgb non dosée.

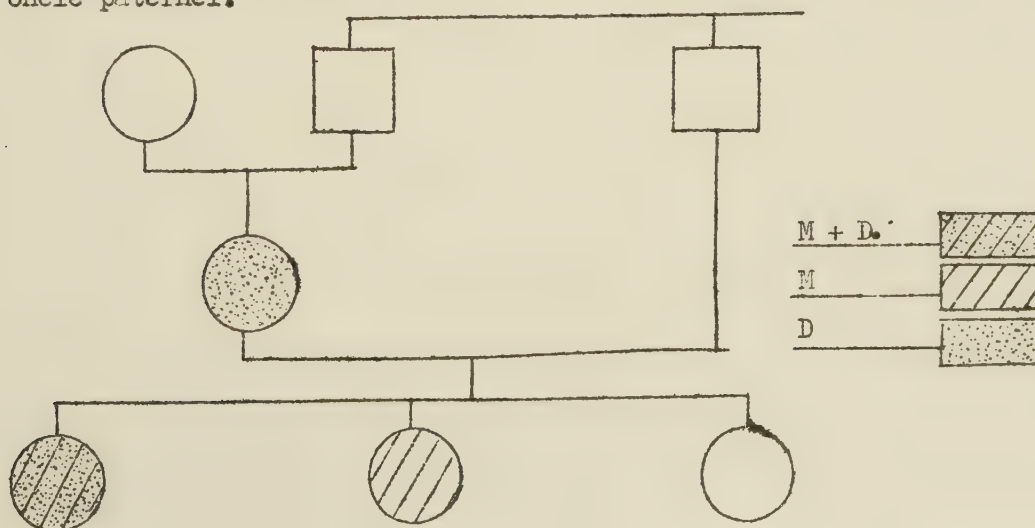
De Gasperis (30). Trois germains méthémoglobinémiques : les deux aînés réputés débiles (non examinés), la soeur cadette intellectuellement normale mais gros troubles fonctionnels :Methgb = 60p. 100. Un oncle maternel serait également cyanosé mais non débile.



Williamson (33). Nourrisson de 10 mois, enfant unique, microcéphale, hypertonique avec rejet de la tête en arrière. Réflexes ostéotendineux présents. MHb = 45 p.100 (méthode spectrophotométrique d'Evelyn et Malloy) Aucune influence du bleu de méthylène sur le retard psycho-moteur.

Dine (39): Deux frères méthémoglobinémiques. L'aîné, traité à l'âge de 16 jours, présente un retard psycho-moteur net, une hypotonie, avec réflexes ostéotendineux normaux. Methgb = 46 p.100 (Evelyn et Malloy). Le 2ème enfant fut traité dès la naissance (Methgb dans le sang du cordon = 39 p. 100) développement psycho-moteur normal.

R. Gibson (41). Trois soeurs, l'aînée méthémoglobinémique traitée à l'âge de 11 ans, débile mentale, la seconde méthémoglobinémique traitée à l'âge de 7 ans, intelligence normale. La cadette entièrement normale. Les parents sont consanguins, la mère, débile, non méthémoglobinémique, a épousé son oncle paternel.



Sacerdoti-Favini (46). 2 cas isolés, appartenant à deux familles différentes. L'une, 5 mois, née après accouchement difficile, microcéphale, hypertonique avec réflexes ostéotendineux vifs et Babinski bilatéral. MHb = 46,7 p.100 (Horecher et Brackett). La seconde, 12 mois, microcéphale, hypertonique, réflexes vifs. MHb = 56 p.100.
Dans les deux cas, le traitement n'améliore pas l'état psychomoteur.

2) Caractères des troubles neurologiques

L'étude de ces huit observations ne permet pas d'individualiser un syndrome neurologique particulier aux M.C.R. Le seul élément constant est la débilité mentale : c'est une débilité profonde (QI de 34,47 et 20) chez les malades de Worster-Drought (28), le retard psychomoteur apparaît dès les premiers mois de la vie. Les signes neurologiques sont beaucoup plus variables on peut observer :

- soit une hypotonie généralisée, avec réflexes ostéotendineux normaux (39) ou abolis (28,29)

- soit une hypertonie avec rejet de la tête en arrière, microcéphalie et réflexes vifs (45) ou normaux (33) avec, dans un cas, signe de Babinski bilatéral

- Enfin l'examen neurologique peut être strictement normal (6,41).

3) Etiologie

Trois hypothèses sont possibles :

- Simple coïncidence entre deux tares récessives ; c'est l'opinion de Worster-Drought (28) et de R. Gibson (41). Elle paraît fondée dans les cas rapportés par ce dernier, en effet on ne peut considérer la débilité comme liée à la

méthémoglobinémie puisqu'elle existait seule chez la mère. D'autre part la consanguinité de la famille en question favorise l'éclosion des tares récessives.

En revanche, cette hypothèse est extrêmement improbable dans tous les autres cas de la littérature.

- Forme particulière de M.C.R., comportant en outre un trouble métabolique cérébral (33). C'est une explication purement gratuite et peu vraisemblable : à cause de la grande variabilité des troubles neurologiques observés et du fait de la coexistence dans une même famille de méthémoglobinémiques encéphalopathes et intellectuellement normaux (30,39).

- Conséquence de l'anoxie cérébrale néo-natale. Cette opinion a été soutenue par Hitzemberger (6), Franca Sacerdoni-Favini (46) et Dine (39). Ce dernier s'appuie sur le fait que le plus jeune de ses malades, traité dès sa naissance, n'a aucun trouble neurologique, alors que son frère, traité à l'âge de 16 jours, est encéphalopathe.

D'autre part, la variabilité des troubles neurologiques, leur inconstance chez des méthémoglobinémiques d'une même famille, sont des arguments en faveur de leur caractère secondaire. Toniolo, Campana et Ronconi (63) ont publié une observation très intéressante à cet égard : chez un enfant victime d'une méthémoglobinémie toxique très sévère à l'âge de 1 mois, est apparue une héli-hypotrophie de toute la partie droite du corps. L'encéphalographie gazeuse a montré une dilatation du ventricule latéral gauche et du troisième ventricule. Enfin, chez deux malades exempts de toute encéphalopathie, l'E.E.G. a révélé la présence d'ondes lentes (45,50).

En conclusion : sauf pour le cas de R. Gibson (40) qui paraît dû à l'association fortuite de deux tares récessives, les troubles neurologiques nous paraissent relever de l'anoxie néo-natale. Celle-ci conditionnerait donc toutes les manifestations cliniques associées à la cyanose dans la M.C.R. c'est à dire les troubles fonctionnels, les anomalies cardio-vasculaires, la mort subite. Les rares troubles digestifs et oculaires sont d'étiologie plus discutable.

D - SIGNES BIOLOGIQUES

1) La méthémoglobinémie

Le taux de la méthémoglobine est en général compris entre 20 et 40 p.100 de l'hémoglobine totale, avec des valeurs extrêmes allant de 10,3 p.100 (11) à 60 p.100 (30). Il est relativement stable à des examens successifs chez un même malade, mais difficilement comparables d'une observation à l'autre si les conditions du dosage n'ont pas été identiques : la méthode gazométrique donne des chiffres supérieurs d'environ 2 p.100 à ceux obtenus par spectrophotométrie. Des écarts bien plus importants sont possibles avec des variations du pH : ainsi Velluz (20) fait état, chez un sujet cyanosé, d'une méthémoglobinémie à 2 p.100. La cyanose n'apparaissant que lorsque le taux de méthémoglobine avoisine 10 p.100, il est probable que la détermination spectrophotométrique a été effectuée à un pH trop alcalin. Cette hypothèse ne peut cependant pas s'appliquer au cas de Bensley (11) qui trouve chez son 2ème malade une méthémoglobinémie à 4 p.100 par une méthode gazométrique.

La méthémoglobinémie est relativement plus élevée chez des malades présentant des complications anoxémiques telles que des troubles fonctionnels, cardio-vasculaires ou neurologiques. Cependant les dégâts cérébraux étant conditionnés essentiellement par l'anoxie néo-natale, peuvent coïncider avec une méthémoglobinémie assez modeste à l'âge adulte (12,20 et 26 p.100 chez les malades de Worster - Drought (28)).

Il s'agit ici de méthémoglobine normale A, comme le montre l'étude de son spectre d'absorption et de ses propriétés chimiques (32,45) et l'électrophorèse (43,48).

2) Etude de la réduction de la méthémoglobine

a) L'étude du pouvoir réducteur de l'hématie intacte

vis à vis de méthémoglobine artificiellement formée a été entreprise dans un certain nombre de cas à la suite des travaux de Gibson (51). Les auteurs (21, 25, 27, 32, 43, 48) ont constaté aussi une diminution nette de la réduction de la méthémoglobine obtenue par action de nitrite ou de para-amino-propionophénone sur des hématies de M.C.R., quel que soit le substrat utilisé : glucose, lactate, triosephosphates, fructose, galactose, nucléosides puriniques (64). Le défaut de réduction est corrigé dans tous les cas par le bleu de méthylène.

b) Les études enzymatiques (21, 25, 27, 43, 51, 65) pratiquées sur des hémolysats de M.C.R. ont toutes montré :

- l'intégrité de tous les enzymes glycotiques :
(déshydrogénases, nucléotides pyridiniques)

- l'absence d'un transporteur d'électrons intermédiaire entre les nucléotides pyridiniques et la méthémoglobine; en particulier le défaut de diaphorase (intermédiaire entre le DPNH et la méthémoglobine), invoqué par Gibson, a été confirmé par Scott (65) qui a mis au point un dosage colorimétrique de cette enzyme.

Les divergences entre Gibson(51), Waisman (27) et Scott (43) portent non pas sur l'absence de diaphorase dans la M.C.R., qui est actuellement prouvée, mais sur les troubles enzymatiques éventuellement associés et sur la réduction de la méthémoglobine chez le sujet normal (cf. chapitre II)

3 - SIGNES HEMATOLOGIQUES

a) La série rouge:

Le chiffre des globules rouges est augmenté dans $\frac{2}{3}$ des cas : la polyglobulie est en général modérée, entre 5 et 6 millions, mais dépassait 7 millions dans l'observation de Williamson (33), pour une

méthémoglobinémie à 45 p.100 . Dans 1/3 des observations, le nombre des hématies n'atteignait pas 5 millions, et dans deux cas, il était nettement diminué : 3.900.000 (35) et 3.200.000 (46), ce dernier chiffre chez une encéphalopathe de 12 mois, ayant 56 p.100 de méthémoglobine. Dans aucune observation de M.C.R. il n'est signalé d'anémie hémolytique. La formule blanche est normale. Il existe parfois une hyperplasie normoblastique de la moelle (12,21,22).

Le diamètre et le volume globulaire moyen sont quelquefois augmentés (12,36,40). Ce sont d'ailleurs ces "malformations globulaires" qui ont poussé Lian et ses collaborateurs à attribuer aux hématies plutôt qu'au plasma la responsabilité de la maladie. La résistance globulaire osmotique est tantôt normale, tantôt diminuée (40,45) tantôt augmentée (37). Rappelons qu'expérimentalement la méthémoglobinisation des hématies n'a pas d'influence sur leur résistance osmotique.

b) Constantes plasmatiques

Quelques anomalies ont été signalées :

- augmentation du cholestérol et des phosphatases alcalines, chez deux jeunes femmes (37).

- augmentation du fer sérique (19,48) et de la bilirubine directe (38,48).

- Baisse importante de l'ascorbémie qui a été notée dans de nombreuses observations (13,14,17,21,34,37,43), l'épreuve de charge confirme le déficit en acide ascorbique (37), qui est probablement utilisé à réduire directement la méthémoglobine. Le taux du glutathion réduit est normal (17,21).

4) LA COURBE DE DISSOCIATION DE L'OXYHEMOGLOBINE

a) Données générales

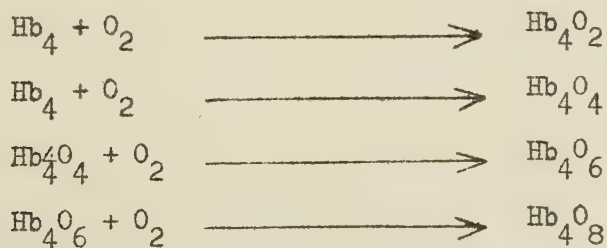
La courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine est définie par le pourcentage d'oxyhémoglobine par rapport à l'hémoglobine réduite, à des pressions partielles croissantes d'oxygène. Cette courbe est caractérisée par une constante de dissociation $1/K$ inversement proportionnelle à l'affinité de l'oxyhémoglobine pour l'oxygène. Si la constante de dissociation augmente, l'affinité de l'oxyhémoglobine pour l'oxygène diminue, la courbe de dissociation est déplacée vers la droite et inversement.

La constante de dissociation, normalement égale à 3.300 est soumise à l'influence de la température et du pH proportionnellement auxquels elle varie : ce dernier facteur constitue l'effet " Bohr ", impossible à apprécier car le pH cellulaire ne peut être mesuré et la détermination du pH plasmatique n'a aucune valeur (66).

La courbe de dissociation a normalement la forme d'un S allongé :

Fig 1 ch III

Ceci serait dû à la formation de composés intermédiaires (67,68) la molécule d'hémoglobine réagirait avec l'oxygène en quatre stades, correspondant chacun à l'utilisation d'un atome ferreux :



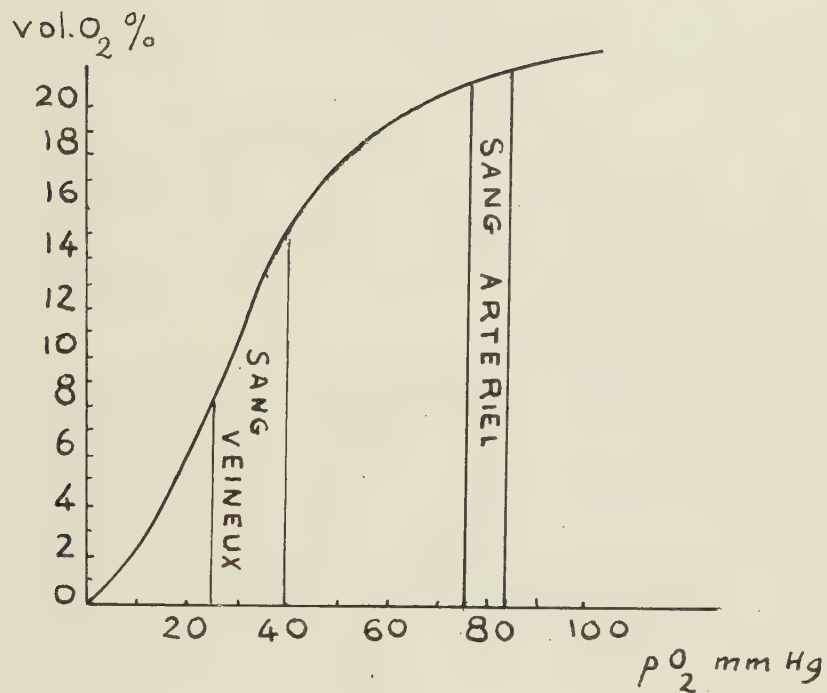


Fig. I. Chap. III.

Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine
(d'après Jayle et Schapira)

Or les hèmes étant disposés deux par deux dans la molécule d'æglobine ont l'un sur l'autre une influence magnétique (69) et la combinaison d'un des atomes ferreux avec l'oxygène favorise celle de l'autre atome du couple.

b) Au cours des méthémoglobinémies

Dés résultats discordants ont été rapportés.

- Dans les méthémoglobinémies toxiques, Darling et Roughton (70) ont trouvé un déplacement vers la gauche de la courbe de dissociation d'hémolysats normaux traités par le ferricyanure. Maier (71) rapporte deux observations de méthémoglobinémie par nitrite, avec courbe de dissociation normale, après hémolyse.

- Dans les méthémoglobinémies congénitales récessives Hitzenberger (6), Litarzek (3); Gibson et Harrisson (18) ont trouvé un déplacement de la courbe vers la gauche, corrigé dans le dernier cas par le bleu de méthylène. A l'opposé Eder, Finch Mac Kee (21) et Waisman (27) font état d'une courbe normale dans leurs observations. U.J. Pocidalo, dans les deux cas qu'il a bien voulu étudier pour nous au Laboratoire de l'Hôpital Claude Bernard a également trouvé une courbe normale.

Cliniquement, rien ne permet de distinguer les deux groupes : les taux de méthémoglobinémie sont comparables, de même que l'incidence d'encéphalopathie (6, cas personnel).

c) Interprétation

Le déplacement de la courbe de dissociation au cours des méthémoglobinémies toxiques ou congénitales ne peut s'expliquer que si l'on admet que le passage à l'état ferrique d'un atome de fer a le même effet qu'une liaison à l'oxygène sur l'atome voisin, c'est à dire qu'elle augmente l'affinité de celui-ci pour l'oxygène. Pour que les atomes ferriques puissent exercer une

telle influence ils devraient être dispersés au hasard dans les molécules d'hémoglobine et non groupés par quatre dans une molécule de méthémoglobine. Une méthémoglobinémie de 20 p.100 par exemple signifierait alors que 20 p.100 des atomes de fer sont oxydés, et non pas 20 p.100 des molécules d'hémoglobine. Si l'on admet un déplacement de la courbe dans certains cas et non dans d'autres, il faut imaginer que les atomes ferriques sont répartis à travers les molécules dans la première conjoncture et non dans la deuxième.

Cette hypothèse nous paraît peu vraisemblable parce que rien ne permet cliniquement ou biologiquement de distinguer les deux groupes et d'autre part parce que les causes d'erreur dans l'établissement de la courbe de dissociation sont trop nombreuses. Ainsi lorsqu'on opère sur du sang et non sur des hémolysats - méthode employée pour l'étude de toutes les méthémoglobinémies congénitales - le pH cellulaire devient un facteur important, et impossible à déterminer (66). Les études portant sur des hémolysats méthémoglobinisés artificiellement ne comportent pas cette cause d'erreur, mais ne tiennent pas compte de la perturbation apportée par le toxique lui-même.

E - ETUDE GENETIQUE

L'étude des observations de la littérature et de nos cas personnels permet de mettre en évidence les faits suivants :

1) LES enfants atteints naissent de parents indemnes

On a relevé quelques anomalies chez les ascendants dans certaines observations : cyanose transitoire à l'âge de 11 ans chez la mère des malades de Lian, cyanose en l'absence de cardiopathie chez le grand père de ceux de Worster-Drought (28). Ces sujets n'ont pu être étudiés par les auteurs, et il faut, avant d'attacher trop de crédits à ces faits, signaler l'expérience de Breaky et Gibson (25). Ces auteurs, examinant la grand'mère de leur malade, qu'on leur donnait pour méthémoglobinémique, s'aperçurent que la vieille dame était en réalité en pleine insuffisance cardiaque !

Certaines anomalies biologiques constatées ont une plus grande valeur : méthémoglobinémie un peu élevée, de 2 à 5 p.100 (31,32), diminution du pouvoir réducteur des hématies (48). Il serait intéressant d'étudier ce dernier systématiquement chez tous les parents de méthémoglobinémiques, afin de chercher à déceler des hétérozygotes, porteurs de la tare.

2) La consanguinité est signalée dans quatre cas : mariage entre cousins germains (18,24,45) entre une nièce et son oncle maternel (41). Chez les Esquimaux publiés par Scott (43) la consanguinité est probable mais n'a pas été prouvée. Si l'on ne tient compte que des 35 familles dont la composition est connue et qui ont fait l'objet d'une enquête génétique (voir tableau) le taux de la consanguinité paraît donc un peu élevé.

3) Plusieurs enfants sont souvent atteints dans la même fratrie. Les 35 familles qui ont pu être retenues pour une étude génétique comprennent 150 sujets, dont 82 méthémoglobinémiques. La proportion réelle de sujets atteints dans les fratries peut être appréciée grossièrement en admettant qu'il y a un seul propositus par famille et que la probabilité de sélection est proportionnelle au nombre de cas, hypothèse vraisemblable dans une affection rare.

Dans ces conditions, la proportion estimée de sujets atteints est obtenue en soustrayant le propositus de chacune des fratries, soit $82 - 35 = 47$

$$\text{Estimée de } p = \frac{47}{150} = 0,31$$

Une telle proportion est évidemment supérieure au chiffre théorique attendu de 0,25 , mais si l'on tient compte du fait qu'il existe un certain nombre de fratries qui ne comportent qu'un sujet atteint et dont les auteurs ont omis de préciser la composition, on peut penser que le chiffre obtenu est compatible avec l'hypothèse d'une affection récessive.

Auteurs	Référence	Nombre de sujets dans la même fratrie	Nombre de sujets atteints	Sexe des malades		
				F	M	?
Hitzenberger	6	3	3		3	
Lian	12	10	5	2	3	
Deeny	13	5	2		2	
Gibson Q.H.	18	9	5	2	3	
Capriglione	23	5	5	1	2	2
Croizat	24	7	2	1	1	
		5	3	1	2	
Breaky	25	5	2	1	1	
Worster-Drought	28	4	3	1	2	
Kay	29	3	2	2		
De Gasperis	30	3	3	1	2	
Körver	31	3	3		3	
Recknagel	32	8	4	1	3	
Williamson	33	1	1		1	
Chiaroni	36	3	2	2		
Cantoni	37	4	2	2		
Otto	38	5	2	1	1	
Dine	39	2	2		2	
Gamalero	40	2	1		1	
Gibson R.	41	3	2	2		
Scott	43	6	1	1		
		7	5	2	2	1
		6	1	1		
		1	1	1		
		3	2	1	1	
		4	2	1	1	
		2	1	1		
		7	2	2		
		3	1	1		
Gamalero	45	3	2		2	
Newcombe	47	2	1		1	
De Free	50	6	4	3	1	
Le F..	Cas personnel	1	1	1		
Lam...	"	5	2	2		
Chir..	"	2	1		1	
		150	82	37	41	

4) Les deux sexes sont atteints avec une égale fréquence.

Parmi les 82 sujets méthémoglobinémiques que nous avons retenus dans notre étude génétique, 37 étaient de sexe féminin, 41 de sexe masculin et le sexe n'était pas précisé dans 3 cas. La différence entre les deux groupes n'est pas significative, la tare n'est donc pas liée au sexe.

F - TRAITEMENT

Le traitement de la M.C.R. est uniquement substitutif et doit être poursuivi régulièrement, sous peine de récurrence rapide. Deux drogues peuvent être utilisées :

1) L'acide ascorbique

Son emploi a été conseillé par Lian (12), et depuis pratiquement tous les malades en ont reçu, à la dose de 0,10 à 1,50 grammes par jour. Les résultats sont relativement bons sur les signes fonctionnels, mais la méthémoglobinémie ne tombe pas au dessous de 10 p.100; même si l'acide ascorbique est administré par voie intra-veineuse, et de façon prolongée. Le meilleur résultat est cité par Deeny, qui a obtenu avec 200 mg d'acide ascorbique per os, une chute de la méthémoglobinémie de 43 à 6 p.100 . Rappelons que la vitamine C agit en réduisant directement la méthémoglobine sans intervention enzymatique.

2) Le bleu de méthylène

Son action sur la réduction de la méthémoglobine in vitro est connue depuis Harrop et Barron en 1928, mais Sievers et Ryon (14) sont les premiers à l'avoir employé au traitement des méthémoglobinémies congénitales. La dose utile est 200 mg à 2 grammes par jour, par voie buccale. Les doses élevées ne sont pas plus actives, et peuvent entraîner des troubles digestifs (30,33, 36,39). Les résultats sont rapides et excellents : la méthémoglobinémie tombe

au dessous de 2 p.100 ou disparaît complètement.

L'effet du bleu de méthylène se prolonge au minimum deux ou trois jours, parfois même une semaine. Il suffit donc d'en prescrire deux ou trois prises par semaine.

L'injection intra-veineuse de bleu de méthylène (10-20 cm³ d'une solution à 1 p. 100) n'a pas d'effets plus intenses ni plus prolongés, mais ceux-ci sont immédiats. C'est donc à la voie intraveineuse qu'il faut recourir lorsqu'on désire obtenir une disparition rapide de la cyanose. Le bleu de méthylène agit, non pas en remplaçant la diaphorase absente, mais en permettant à l'hématie d'utiliser son TPNH pour la réduction de la méthémoglobine.

On peut associer bleu de méthylène et acide ascorbique. Le cytochrome C et la cocarboxylase ont été essayés sans succès par Chiarioni (36)

3) Résultats cliniques

Cliniquement l'administration d'acide ascorbique ou, mieux, celle de bleu de méthylène fait disparaître la cyanose et les troubles fonctionnels : céphalées, vertiges, dyspnée. Même les sujets qui en étaient exempts (18) affirment " se sentir mieux ". Les signes cardiovasculaires : souffle systolique, augmentation de l'ombre cardiaque, altération électrocardiographiques disparaissent. En revanche, le traitement n'a aucune action sur les signes neurologiques. L'observation de Dine (39) indique cependant qu'un traitement peut prévenir leur apparition.

Il est donc capital, devant un nouveau-né cyanosé, d'établir rapidement le diagnostic. Lorsque manquent les antécédents familiaux et que les conditions pratiques ne permettent pas un examen spectroscopique immédiat on est autorisé à pratiquer une injection intraveineuse de bleu de méthylène, la disparition de la cyanose prend alors une signification pour le diagnostic.

CHAPITRE IV : LES METHEMOGLOBINEMIES CONGENITALES DOMINANTES :

OU HEMOGLOBINOSES M.

La première observation de méthémoglobinémie congénitale dominante (M.C.D.) est due à Codounis (1) et date de 1946. Deux ans plus tard, Hörlein et Weber individualisaient cette affection en y démontrant la présence d'une hémoglobine anormale, un an avant la découverte électrophorétique de l'hémoglobine S dans la drépanocytose. L'hémoglobine de Hörlein et Weber fut baptisée hémoglobine M par Singer (17) et ultérieurement mise en évidence par électrophorèse par Gerald (10,11) et Pisciotta (12).

Dix sept familles atteinte de M.C.D. ont été publiées de 1946 à 1959. Dans dix d'entre elles, la présence d'une hémoglobine anormale a été démontrée, chez au moins un des sujets atteints; elle n'a pas été recherchée dans les autres cas. Une de ces observations a été étiquetée sulfhémoglobinémie congénitale (13), les autres n'ont pas été différenciées au point de vue biologique des M.C.R. (1,3,4,5,6,8) Les cas grecs (1,4,5,6) sont peut être hétérogènes, ils ont été récemment étudiés par Fessas (19).

A - CLINIQUE

Sur le plan clinique, quelques nuances distinguent l'hémoglobino-
globinose M des M.C.R.

a) La teinte de la cyanose

Codounis (1) insiste sur la couleur brunâtre de certains de ses malades, qui leur a valu d'être qualifiés d'aubergines ! D'autres (4) tiraient davantage sur le violet, d'où le nom de " Melaniaridés ", personnes à couleur d'encre. Pisciotta (15) trouve à sa malade un teint bleu-ardoisé, semblable donc à celui des M.C.R. . La cyanose peut n'apparaître qu'à l'âge de 4 à 6 semaines (15).

b) La bonne tolérance

Codounis (1,4) est le seul à signaler des céphalées et vertiges chez certains de ses malades. Dans tous les autres cas de la littérature, la cyanose était absolument isolée, sans aucun signe fonctionnel associé: les malades de Hörlein et Weber (2) comptaient une championne de tennis et une championne de natation !

Aucune anomalie cardiovasculaire n'a été signalée, sauf chez le malade de Heck et Wolf (9) atteint d'un rétrécissement pulmonaire discret, vérifié par angiographie. Tous les malades sont doués d'une intelligence normale, un seul trouble neurologique a été noté : une polynévrite chez un enfant de cinq ans (14).

c) L'inefficacité du traitement

A part Codounis, qui dit avoir obtenu d'excellents résultats par la vitamine C, tous les auteurs signalent une inefficacité totale de l'acide ascorbique et partielle du bleu de méthylène (2,8,9,10,12,15,16). Ce fait n'a rien d'étonnant, puisque les systèmes enzymatiques normaux eux-mêmes sont incapables de réduire cette méthémoglobine anormale.

B - IDENTIFICATION DE L'HEMOGLOBINE M

Trois procédés permettent d'identifier l'hémoglobine M : la spectroscopie, l'électrophorèse, et l'étude des propriétés chimiques de sa méthémoglobine acide.

1) Spectroscopie

Les propriétés spectroscopiques uniques de la méthémoglobine ont permis à Hörlein et Weber (2) de mettre en évidence l'hémoglobine M un an avant la découverte par Pauling (18) de l'hémoglobine S.

Chez leurs trois malades, appartenant à une famille cyanosée depuis quatre générations, les auteurs allemands furent frappés par l'allure très anormale de la courbe d'absorption de la méthémoglobine acide dont le maximum se situe à 602 m μ et non à 630 m μ , comme normalement.

Voir figure 1 - ch. IV

Ayant réussi à recombinaison la globine de leurs malades avec une hématine normales, les auteurs constatèrent que leur nouveau composé garde la même courbe d'absorption. Ils en conclurent que la globine est le support des anomalies spectroscopiques.

Ces expériences furent répétées, avec le même résultat par Kiese (9 bis) chez un malade dont l'observation clinique fut ultérieurement publiée par Heck et Wolf (9) : cet enfant, alors âgé de cinq ans, seul membre cyanosé de sa famille est l'unique cas d'hémoglobinoïse M dépourvu d'antécédents familiaux. Enfin, Gerald (10,14,16) et Pisciotto (12,15), rapportèrent à leur tour des exemples d'hémoglobine cyanogène, dont le comportement spectroscopique diffère de celui des deux cas précédents, et prouvèrent ainsi l'existence de plusieurs types d'hémoglobinoïse M.

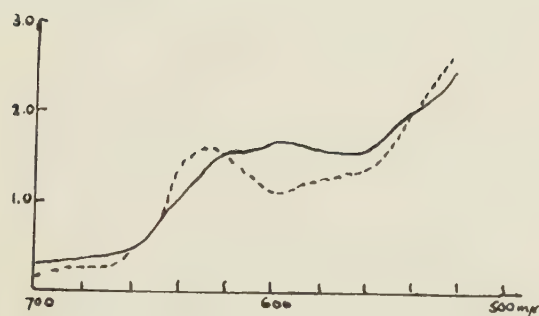


Fig 1 . Chap IV.

Courbe d'absorption de méthémoglobines
normale et anormale.

—— Méthémoglobine normale
----- Méthémoglobine de Hörlein et Weber.

Les anomalies spectroscopiques n'apparaissent que si l'on examine la méthémoglobine acide : les courbes d'absorption de l'hémoglobine réduite, de la méthémoglobine alcaline, et de la fluor et cyan-méthémoglobine sont normales. Rappelons que la méthémoglobine M est la seule à différer de la méthémoglobine A sur le plan spectroscopique : toutes les méthémoglobines humaines, dérivées des hémoglobines anormales, et toutes les méthémoglobines animales, ont le même spectre d'absorption. L'identification de la méthémoglobine M peut être impossible si l'on se contente de mesurer l'absorption à 632 m μ : c'est ainsi que Lutembacher (3) et Codounis n'ont pas réussi à mettre en évidence la méthémoglobine dans le sang de leurs malades atteints de M.C.D.

2) Electrophorèse

Gerald (10) appliqua pour la première fois l'électrophorèse à l'étude de l'hémoglobine M, dont la migration est plus lente que celle de l'hémoglobine A. La différence est d'autant plus marquée qu'on opère sur des hémolysats préalablement oxydés et à des pH compris entre pH 7 et 7,2. Aux pH alcalins, aucune anomalie électrophorétique ne peut être mise en évidence. Ceci explique que Kiese (9 bis) pratiquant une électrophorèse à pH 8 l'ait trouvé normale, dans son cas.

La proportion d'hémoglobine M par rapport à l'hémoglobine A est d'environ 30 p. 100 (10,15) et correspond à peu près au pourcentage de méthémoglobine par rapport à l'hémoglobine totale, en général compris entre 25 et 30 p. 100. On n'observe jamais les taux très élevés (50, 60 p. 100) qui peuvent être atteints dans les M.C.R.

3) Propriétés chimiques et dosage

L'étude des propriétés chimiques de la méthémoglobine M permet d'y distinguer plusieurs types, correspondant aux différentes variétés spectroscopiques.

a) La formation de composés d'addition : fluor-méthémoglobine, cyanméthémoglobine, hydroxyde de méthémoglobine, est un témoin de la " réactivité hémique ". Celle-ci peut-être normale (9 bis) ou altérée(11). Dans ce cas, la moitié seulement de l'hématine réagit normalement, l'autre est inactive, ainsi le cyanure ne fait pas totalement disparaître l'absorption à 635 m μ , et ne peut être utilisé pour le dosage de la méthémoglobine. D'une façon générale, on a avantage à employer une méthode gazométrique pour le dosage de la méthémoglobinémie dans une hémoglobinose M.

b) Réactions d'oxydo-réduction. La réduction de la méthémoglobine par le bisulfite de soude est tantôt normale, tantôt altérée, la moitié des hèmes ferriques ne pouvant être réduits ni par le bisulfite, ni probablement par les systèmes enzymatiques normaux ou par le bleu de méthylène ou l'acide ascorbique, ce qui explique l'inefficacité thérapeutique de ces derniers. Il reste cependant à expliquer la méthémoglobinémie dans les cas où la réduction de la méthémoglobine M est normale. Kiese (9 bis) a trouvé que l'hémolysat de son malade s'oxyde deux fois plus vite que celui d'un témoin au contact de l'air atmosphérique. Il en conclut que l'hémoglobine M est deux fois plus oxydable que l'hémoglobine A. Huennekensal fait la même constatation.

C - CLASSIFICATION DES HEMOGLOBINOSES M.

Les différents types d'hémoglobine M. se caractérisent par la courbe d'absorption et les propriétés chimiques de leur méthémoglobine acide. Celle-ci doit être séparée de la méthémoglobine A par électrophorèse, afin de permettre une étude correcte.

Voir figure 2 - Ch IV

Fig 2 Chap. IV.

Electrophorèse sur gel d'amidon à
pH 7 d'hémolysat oxydé :

- a) sang normal
- b) hémoglobinoase M type Saskatoon
- c) hémoglobinoase M type Boston

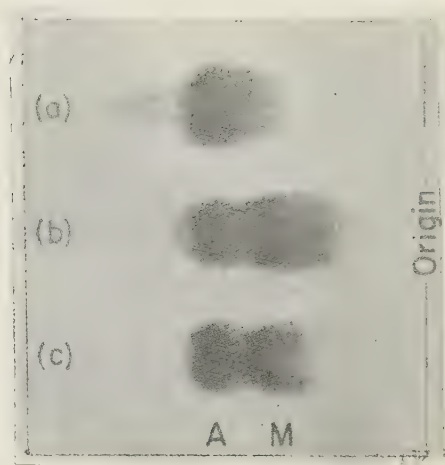
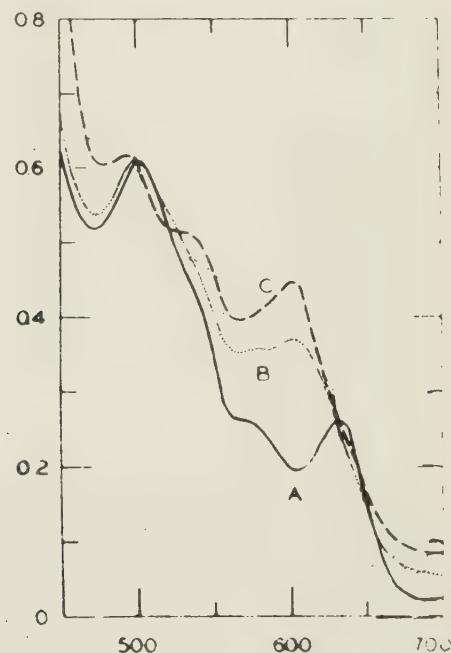


Fig 3. Chap IV.

Courbe d'absorption à pH 7.

- A ——— Méthémoglobine normale A.
- χ ——— Méthémoglobine M type Boston
- B ——— Méthémoglobine M type Saskatoon



1) L'hémoglobine M type Boston = Hgb M^B

a) Le spectre d'absorption

La bande d'absorption à 632 m μ , de la méthéoglobine normale est remplacée par une absorption en plateau, entre 600 et 625, culminant à 602 m μ , et dont l'intensité est de 0,61 par rapport au maximum commun à 500 m μ (normalement 0,33).

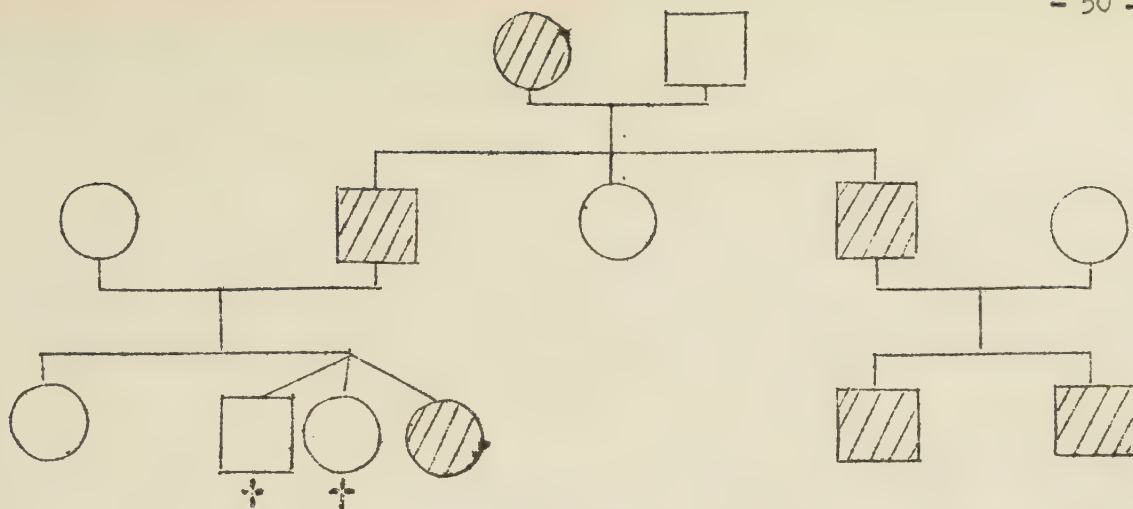
Voir figure 3 - Ch IV

b) Les réactions d'addition

Elles sont incomplètes et n'intéressent que la moitié des hèmes. Ceci explique la difficulté rencontrée par certains auteurs à doser la méthémoglobinémie par la méthode d'Evelyn et Malloy, qui repose sur la transformation totale de la méthémoglobine en cyannémoglobine.

c) Généalogie

A ce type d'Hgb M " bostonien " appartiennent certainement des familles décrites par Gerald (10,11) et Pisciotta (12). Certains membres de cette dernière présentaient une anémie hémolytique associée, due à une hémoglobinosose C qui fut reconnue ultérieurement (15). Les cas de Gerald et Diamond (14), et Lutenbacher (3) font aussi probablement partie de ce groupe, car leur méthémoglobine ne réagissait pas totalement avec le cyanure de potassium. L'observation de Miller (13) est plus curieuse : sur la foi d'un pigment anormal, présentant une absorption à 618 m μ et non à 632 (la courbe n'est pas rapportée), ne disparaissant pas après KCN, et trouvé chez un nouveau-né cyanosé, ainsi que d'autres membres de sa famille, sur trois générations, Miller conclut à une **sulfhémoglobinémie** congénitale.



Or la sulfhémoglobinémie est uniquement toxique, et aucune sulfhémoglobinémie congénitale n'a jusqu'ici été décrite. Il s'agit plus vraisemblablement ici d'une M.C.D. ne réagissant pas totalement avec le K.C.N. donc de type Boston. Miller dit d'ailleurs lui-même que certains membres de cette famille, examinés dans d'autres hôpitaux, y ont été considérés comme méthémoglobiniques.

2) L'hémoglobine M type Saskatoon = Hgb M^S

a) Courbe d'absorption

Elle est caractérisée par une absorption intense à 602 mμ (0,72 par rapport au maximum commun à 500 mμ) et qui décroît immédiatement au lieu de demeurer en plateau. On note également une bande faible à 540 mμ.

b) Les réactions d'addition sont normales. Le dosage est possible par la méthode d'Evelyn et Malloy.

c) Généalogie

Baltzan et Sugarman (7) ont publié un cas d'Hgb M^S, dont l'étude électrophorétique a été entreprise ultérieurement par Gerald (11). Gerald et George (16) en ont eux-mêmes observé un exemple, de même que Hörlein et Weber (3), et Heck et Wolf (9) dont le malade a été étudié par Kiese (9 bis).

3) Hémoglobine M type Milwaukee = Hgb M^{Mi}

a) Courbe d'absorption

Contrairement aux autres Hgb M, l'Hgb M Milwaukee ne possède pas de bande d'absorption aux alentours de 602 m μ , mais au contraire une dépression, suivie d'une pic à 625 m μ .

Voir figure 4 - Ch IV

b) Les réactions d'addition sont normales

c) Généalogie

Il en existe certainement deux (15,16) et peut être l'observation de Baikie et Valtis (8) peut elle entrer dans ce cadre. Dans cette famille où la cyanose se transmettait sur le mode dominant, on trouvait un pigment anormal, donnant une bande d'absorption mal visible à 430 m μ et disparaissant après K.C.N.

Densité optique

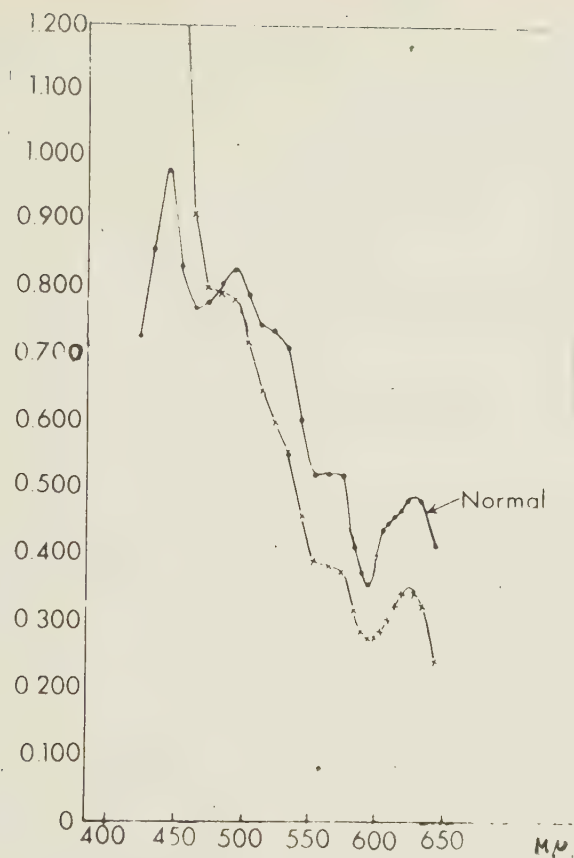
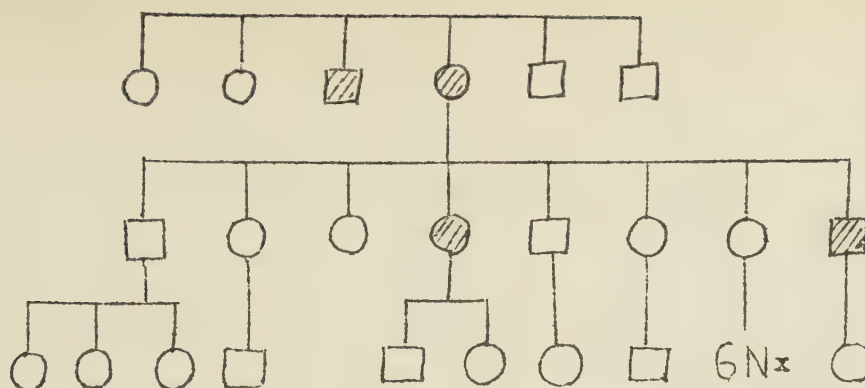


Fig. 4 Chap. IV

Courbe d'absorption de la méthémoglobine M type Milwaukee.

- Méthémoglobine normale A.
- x-x- Méthémoglobine M type Milwaukee.



4) Autres types d'Hgb M

Un quatrième type, que nous proposons d'appeler Boston 2, a été trouvé dans cette ville par Gerald et George (16). L'absorption est celle du type Boston 1, mais les réactions d'addition sont normales.

Il reste probablement d'autres types à découvrir, en particulier parmi les grecs (1,4,5,6), que nous ne pouvons actuellement classer faute de données suffisantes. Fessas (18) a entrepris leur étude électrophorétique, mais nous n'avons pu prendre connaissance de son travail.

Voir tableau ci-après.

D - AUTRES SIGNES BIOLOGIQUES

1) La série rouge

Comme dans la M.C.R. le chiffre des globules rouges est tantôt augmenté, entre 5 et 6 millions, tantôt normal ou même abaissé : 3.700.000 4.000.000 dans l'observation de Heck et Wolf (9). Pisciotta (12) a signalé l'existence d'une anémie hémolytique chez une malade atteinte d'hémoglobinoase M, qui lui avait été transmise par son père, alors que sa mère souffrait d'une anémie hémolytique. L'origine de celle-ci a été trouvée ultérieurement (15) : il s'agissait d'une hémoglobinoase C, celle-ci a été mise en évidence par électrophorèse chez la fille de la malade. Le fils est atteint d'hémoglobinoase M. isolée.

HEMOGLOBINOSES M.

Auteurs	Famille	Réf	Hérédité	Particularités	MHb p.100	Type de Hgb M.
Codounis	"Vaftochilari"	1	Dominante	SF +		?
Hörlein-Weber		2	"		11-24	Saskatoon
Lutembacher		3	"			Boston (probable)
Codounis	"Melanariades"	4	"	SF +		?
Zacoupoulos	"Tripolis"	5	"			?
Zacoupoulos	"Ptolémaïs"	6	"			?
J. Baltzen-Sugarman		7	"		19-24	Saskatoon
Baikie-Valtis		8	"	Courbe de dissoc. de HbO2 déviée	25-30	Milwaukee (possible)
Heck-Wolf-Kiese		9, 9bis	Cas isolé	"		Saskatoon
Gerald		10, 11	Dominante	"		Boston
Pisciotta		12	"	Anémie hémol. par HbC		Boston
Miller		13	"	Considéré comme Sulfhémoglob.		Boston (possible)
Gerald-Diamond		14	"	Polynévrite		Boston
Pisciotta		15	"		28-53	Milwaukee
Gerald-George	famil n° 1	16	"			Saskatoon
	n° 2	"	"			Milwaukee
	n° 3	"	"			Boston 2

Voir figure 5 - ch.IV

Le diamètre moyen des hématies (3), la résistance globulaire (1,4,9) sont normaux. Codounis (1,4) a trouvé dans certains cas une diminution de l'ascorbémie. La réduction de la méthémoglobine dans des hématies soumises à l'action d'oxydants tels que le nitrite est normale (9 bis, 12,15), il n'existe donc aucun déficit des systèmes enzymatiques réducteurs normaux.

2) La courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine

La courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine a été trouvée déviée vers la gauche dans le seul cas d'hémoglobinoase M où elle ait été étudiée : celui de Baikie et Valtis (8). Au cours de hémoglobinoses S et C, la courbe de dissociation est déviée vers la droite (20), mais redevient normale après hémolyse, ce qui fait penser que l'anomalie est due à l'influence du pH cellulaire. Il serait intéressant d'effectuer la même expérience dans un cas d'hémoglobinoase M. Pour la discussion du rôle de la méthémoglobinémie dans la déviation de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine, nous renvoyons le lecteur au chapitre III p. 37

E - PHYSIOPATHOLOGIE

1) Structure de l'hémoglobine M

Les travaux d'Ingram (22) ont prouvé que les hémoglobinopathies hémolytiques étaient déterminées par la substitution d'un acide aminé à un autre dans la terminaison d'une des deux chaînes α ou β de la demi-molécule. L'hémoglobine foetale possède une chaîne identique à celle de l'Hb A, mais une chaîne α à la place de la chaîne β normale. La fabrication de chacune de ces chaînes est contrôlée par un gène distinct, possédant une série propre d'allèles pathologiques.

Arbre généalogique

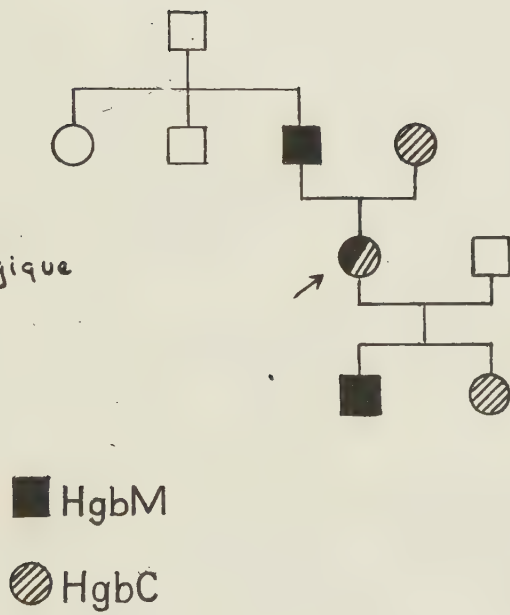
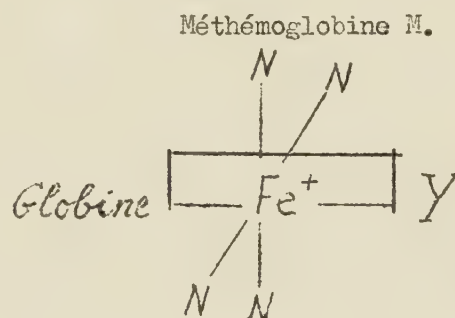
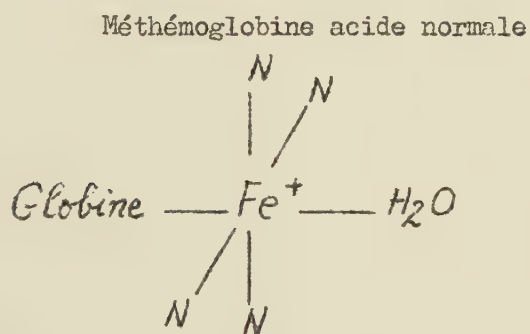


Fig. 5 . Chap. IV.

L'hémoglobine M n'a pas été soumise à une analyse peptidique, et on ne peut donc formuler que des hypothèses à son sujet. Son comportement spectroscopique particulier, qui la distingue des autres hémoglobines anormales, invite à supposer que le trouble intéresse l'hématine, puisque seul l'état chimique du fer détermine les propriétés spectroscopiques des dérivés de l'hémoglobine. D'autre part, les expériences de Hörlein et Weber (2) et de Kiese (3) ont prouvé que la globine était en fait l'élément pathologique, ce que pouvait faire prévoir l'exemple des autres hémoglobinopathies. Gerald et George (16) ont formulé une hypothèse ingénieuse, qui a le mérite de concilier ces faits apparemment contradictoires. La globine M serait creusée d'une fente dans laquelle plongeraient deux des hèmes, les autres étant situés à la surface de la molécule. A l'état ferrique, les deux atomes ferriques, enfouis dans la profondeur de la globine, lui seraient unis par une liaison protidique directe supplémentaire. La réactivité de ces hèmes serait ainsi diminuée, et leur réduction entravée.



La nature du groupement aminé Y lié au fer déterminerait les différents types d'hémoglobinoses M.

2) Etude génétique

Le gène pathologique se manifeste à l'état hétérozygote : toutes les observations font état d'une transmission dominante de la cyanose, avec manifestation régulière du gène, sauf le cas isolé décrit par Heck et Wolf (8) et la deuxième famille publiée par Codounis (4) où quelques générations paraissent épargnées. Mais l'hémoglobine M n'a pas été recherchée dans cette

observation, à manifestation irrégulière du gène dominant.

La manifestation du gène n'est pas influencée par le sexe, la cyanose peut être retardée, n'apparaissant qu'à l'âge de quatre ou six semaines. Ceci tend à faire penser que l'hémoglobine F est de structure normale, et que l'anomalie porte sur la chaîne β , qui n'existe pas dans l'HgbF. D'autre part, la transmission des tares de l'HgbM et l'HgbC dans l'observation de Pisciotta (12) est celle qu'on attendrait si les deux gènes étaient allèles, ce qui localiserait également l'anomalie sur la chaîne β , mais les données généalogiques ne sont pas suffisantes pour conclure.

CHAPITRE V : OBSERVATIONS PERSONNELLES

Nous avons pu observer quatre cas de méthémoglobinémie congénitale récessive, appartenant à trois familles différentes. Les trois premières malades ont été hospitalisées dans le service de notre maître, le Professeur Lamy. Le quatrième a été vu à la consultation du Docteur Di Matteo, à l'Hôtel-Dieu.

A - OBSERVATIONS CLINIQUES

Cas n° 1 : Jocelyne Lef...

Jocelyne Lef... née le 22.10.47 entre dans le service du Professeur Lamy le 8 Janvier 1959, adressée par le Docteur Herrault (Consultation de Médecine des Enfants Malades) pour cyanose.

Antécédents

Personnels : - grossesse normale

- accouchement normal à terme : P.N. 3.300

l'enfant n'était pas cyanosée à la naissance, elle a crié tout de suite.

- Développement psychomoteur normal

- A fait rougeole, varicelle, oreillons

Familiaux : Les parents, non consanguins, sont en bonne santé. Ils étaient tous deux âgés de 26 ans au moment de la naissance de Jocelyne, qui est leur seule enfant. Ni eux-mêmes, ni aucun autre membre de leur famille n'a jamais été cyanosé.

La cyanose a été remarquée pour la première fois à l'âge de sept ans, elle ne s'accompagnait alors d'aucun trouble fonctionnel : ni dyspnée, ni fatigabilité anormale, ni céphalée. Deux mois après l'apparition de la cyanose, Jocelyne entre dans le service du Professeur Debré aux Enfants-Malades le 13.1.55.

A l'examen, on se trouve en présence d'un enfant de sept ans, d'aspect chétif : mesurant 124,5 cm et pesant 21,350 Kgs. Sa cyanose est évidente, de teinte violacée, elle prédomine aux lèvres et aux ongles. Il n'existe pas d'hippocratisme digital. L'examen cardio-vasculaire, pratiqué par le Docteur Schweisguth ne révèle ni souffle ni modification des bruits du cœur, le pouls est à 108, régulier, T.A. 10-6. Le reste de l'examen clinique, la radiographie thoracique sont normaux. L'électrocardiogramme montre une inversion de l'onde T en D₃, VF, précordiales V₁-V₃, en V₄ et V₅, probablement due à une prépondérance ventriculaire droite physiologique.

- Fonds d'yeux : normaux

- N.F.S. : 5.100.000 G.R., V.G. = 1, Hb totale = 14,50 g
6.800 G.B.

Polynucléaires neutrophiles : 35

éosinophiles : 6

basophiles : 1

myélocytes : 1

Lymphocytes : 51%

Monocytes : 6%

La recherche de la méthémoglobininémie, effectuée par le Docteur Jean Claude Dreyfus est positive. Le dosage, par la méthode de Drabkin et Austin (comparaison de l'absorption à 540 m μ et 560 m μ) montre que la méthémoglobine constitue 10 p. 100 de l'hémoglobine totale.

L'injection intraveineuse de bleu de méthylène fait disparaître la cyanose, pendant environ 5 jours. La méthémoglobine persiste à l'état de traces indosables. L'administration d'acide ascorbique, à la dose d'un gramme par jour, est cliniquement inefficace, au bout de huit jours de traitement, le pourcentage de méthémoglobine est encore de 6 p. 100.

L'enquête étiologique ne permet pas de découvrir une origine toxique à cette méthémoglobinémie : l'enfant ne boit que de l'eau minérale, n'a pas eu de contact avec des objets teints, n'a pris aucun médicament méthémoglobi-nisant. La recherche de méthémoglobine dans le sang de trois ouvriers travaillant dans les usines de produits chimiques du voisinage, s'est avérée négative.

Il n'existe pas non plus d'argument en faveur d'une méthémoglo-binémie familiale : aucun membre de sa famille n'est cyanosé, il n'existe pas de méthémoglobinémie chez les parents.

Jocelyne sort du service du Professeur Debré au bout d'un mois d'hospitalisation, avec un traitement comportant un gramme d'acide ascorbique par jour. Ce médicament sera rapidement abandonné.

Pendant quatre ans, Jocelyne, tout en ne suivant aucun traite-ment mène une vie normale, se plaignant seulement de céphalées occasionnelles. A l'âge de douze ans, le 8 Janvier 1959, elle entre pour quelques jours dans le service du Professeur Lamy. C'est une fillette en bon état général, assez maigre: elle pèse 34,200 Kg pour une taille de 145 cm. La cyanose est surtout marquée aux lèvres et aux ongles, elle ne s'accompagne d'aucune anomalie cardio-vasculaire, pulmonaire ou neurologique. L'intelligence est tout à fait normale, Jocelyne est même première de sa classe.

On pratique quelques examens complémentaires :

- N.F.S. : 4.590.000 G.R., V.G. = 0,96
5.200 G.B.

Polynucléaires neutrophiles = 43%

éosinophiles = 8%

lymphocytes = 49%

- Electrocardiogramme : normal. Les signes de prépondérance droite ont disparu.

- La recherche de méthémoglobine dans le sang (Docteur J. Cl. Dreyfus) est positive, son taux atteint 20 p. 100 de l'hémoglobine totale. La bande d'absorption est visible entre 630 et 635 m μ , le spectre est donc celui d'une méthémoglobine normale

- L'électrophorèse sur gel d'amidon (Docteur de Grouchy) ne révèle aucune hémoglobine anormale.

Evolution traitée

Le 5 Février, l'enfant reçoit une injection intraveineuse de 10 ml d'une solution de bleu de méthylène à 1 p. 100. La cyanose disparaît aussitôt. On institue alors un traitement d'entretien par 0,50 d'acide ascorbique par jour. Au bout d'un mois, la cyanose est réapparue, légèrement atténuée.

La méthémoglobinémie est alors à 15 p. 100. On décide alors d'interrompre l'administration d'acide ascorbique, et on entreprend un traitement par le bleu de méthylène, par voie buccale à raison de 200 mg tous les jours pendant vingt jours. La cyanose a totalement disparu, le sang ne contient plus que des traces indosables de méthémoglobine, on passe alors à un traitement discontinu, (200 mg un jour sur deux) sans récurrence de la cyanose. Les céphalées ont disparu, l'enfant se sent mieux.

Au début du mois de mai, le traitement est interrompu. Une semaine après, la méthémoglobinémie est remontée à 11 p. 100. Pendant l'été, Jocelyne ne prend aucun médicament, se sent bien, la cyanose n'est plus qu'épiso-

dique mais devient permanente dès le mois d'octobre.

Jocelyne est revue au mois de Décembre à la consultation. Elle est de nouveau cyanosée, se plaint d'être fatiguée, mais n'accuse ni céphalées ni vertiges. Elle mesure 1,55 m et pèse 39,300 Kgs. Il existe un léger développement mammaire, mais l'enfant n'est pas encore réglée. La méthémoglobinémie est de 18 p. 100. On reprend le traitement par le bleu de méthylène à raison de 300 mg par jour, pendant 15 jours, puis tous les deux jours. Revue au mois de Mars, elle ne prenait plus que 50 mg de bleu de méthylène par jour, et n'était plus méthémoglobinémique.

En résumé : Il s'agit d'une méthémoglobinémie congénitale récessive, qui s'est manifestée à l'âge de 7 ans par une cyanose permanente, s'accompagnant de troubles fonctionnels discrets, sans anomalies neurologiques. Le taux de la méthémoglobinémie est aux environs de 20 p. 100, il tombe à 10 p. 100 sous l'influence de l'acide ascorbique et disparaît après administration de bleu de méthylène.

Cas n° 2 : Martine Lam...

Martine Lam... née le 10 Août 1951, entre dans le service du Professeur Debré le 3 Mai 1952, pour cyanose.

Antécédents

- Grossesse et accouchement ont été normaux : l'enfant a crié aussitôt. P.N. = 3,650 Kg
- Les parents, âgés respectivement de 29 et 27 ans à la naissance de l'enfant, sont en bonne santé, ainsi que deux frères aînés, âgés de 5 et de 3 ans. Aucun cas de cyanose n'est connu dans la famille.

Le développement pondéro-statural est très médiocre (taille 65 cm, poids 8 Kg), mais surtout l'enfant n'a fait aucun progrès psycho-moteur elle ne tient toujours pas sa tête, ne tient pas assise, ne dit rien. La micro-céphalie persiste (à 44 cm) elle s'accompagne d'hypotonie généralisée, les réflexes ostéo-tendineux sont normaux. La méthémoglobinémie n'a pas été recherchée à nouveau.

Martine est réhospitalisée en avril 1958 dans le service du Professeur Lamy, où le diagnostic de méthémoglobinémie congénitale venait d'être posé chez une de ses soeurs (cas n° 3). La cyanose est intense, généralisée et n'a pas varié depuis la dernière hospitalisation. Le pouls est à 100, la mère signale une constipation opiniâtre.

A l'examen neurologique, on est frappé d'emblée par la micro-céphalie (44,5 cm à 6 ans) et des mouvements athétosiques surtout marqués aux membres supérieurs. L'enfant ne tient toujours pas sa tête, il existe une hypotonie et une hyperextensibilité marquée, les réflexes ostéo-tendineux sont vifs aux membres inférieurs, non retrouvés aux membres supérieurs. Le réflexe cutané plantaire se fait en flexion.

Il existe en outre une luxation de la hanche gauche.

Examens complémentaires

- 5.150.000 G.R.

- 6.800 G.B.

Polynucléaires neutrophiles : 45%

éosinophiles : 2%

lymphocytes

monocytes

- Phosphatases alcalines : 3 U.B.

- F.O. : veines dilatées, noirâtres

- E.E.G. : tracé lent, monorythmique, très anormal pour l'âge.
- Recherche de la méthémoglobine : positive à un taux voisin de 30 p. 100 de l'hémoglobine totale.

L'enfant meurt, à l'occasion d'une infection pulmonaire avant d'avoir reçu un traitement quelconque.

Cas n° 3 : Colette Lam...

Cette enfant est la soeur cadette de la malade précédente.
Née le 25 Décembre 1957, elle est hospitalisée le 17 Mars 1958, dans le service du Professeur Lamy, pour cyanose.

Antécédents

- Grossesse et accouchement normaux , P.N. = 3.800 g;
l'enfant crie immédiatement, mais elle est cyanosée et doit être mise d'emblée sous oxygène.
- Les parents sont en bonne santé, Colette a deux frères : -
âgés de 12 et de 9 ans, bien portants, deux soeurs, l'une âgée de 6 ans, méthémoglobinémique et encéphalopathe, dont il vient d'être question, l'autre âgée de 4 ans normale.

A l'examen : c'est un nourrisson de 2 mois et demi qui pèse 4.600 g et mesure 55 cm. Il présente une cyanose intense, prédominant aux lèvres et aux extrémités. A part une tachycardie très marquée, à 160, l'examen cardiovasculaire est normal, les réflexes archaïques sont normaux.

Les examens complémentaires montrent :

- N.F.S. : 5.710.000 G.R.
11.400 G.B.

- E.E.G. : tracé lent, monorythmique, très anormal pour l'âge.
- Recherche de la méthémoglobine : positive à un taux voisin de 30 p. 100 de l'hémoglobine totale.

L'enfant meurt, à l'occasion d'une infection pulmonaire avant d'avoir reçu un traitement quelconque.

Cas n° 3 : Colette Lam...

Cette enfant est la soeur cadette de la malade précédente.
Née le 25 Décembre 1957, elle est hospitalisée le 17 Mars 1958, dans le service du Professeur Lamy, pour cyanose.

Antécédents

- Grossesse et accouchement normaux , P.N. = 3.800 g;
l'enfant crie immédiatement, mais elle est cyanosée et doit être mise d'emblée sous oxygène.
- Les parents sont en bonne santé, Colette a deux frères :
âgés de 12 et de 9 ans, bien portants, deux soeurs, l'une âgée de 6 ans, méthémoglobininémie et encéphalopathe, dont il vient d'être question, l'autre âgée de 4 ans normale.

A l'examen : c'est un nourrisson de 2 mois et demi qui pèse 4.600 g et mesure 55 cm. Il présente une cyanose intense, prédominant aux lèvres et aux extrémités. A part une tachycardie très marquée, à 160, l'examen cardiovasculaire est normal, les réflexes archaïques sont normaux.

Les examens complémentaires montrent :

- N.F.S. : 5.710.000 G.R.
11.400 G.B.

Polynucléaires neutrophiles : 34%
 éosinophiles : 1%
 basophiles : 1%
 lymphocytes : 63%
 monocytes : 1%

On met en évidence la présence de méthémoglobine dans le sang, au taux de 40 p. 100 de l'hémoglobine normale. La bande d'absorption est visible entre 630 et 635 m.

Au mois de Juin, on remarque des anomalies neurologiques. Le périmètre cranien est de 39 cm au lieu de 44 à 6 mois. L'enfant tient sa tête, mais ne se tient pas assise. Il persiste un réflexe de Moro très net, les réflexes ostéo-tendineux sont normaux et symétriques. Le tonus, diminué aux muscles du tronc, est exagéré au niveau des membres. Le niveau psychique se situe aux environs de deux à trois mois.

L'E.E.G. révèle un tracé normal, pauvre en rythmes, sans signes de localisation.

Traitement

On pratique d'abord une injection intraveineuse de 5 cm³ de bleu de méthylène en solution à 1 p. 100. La cyanose diminue nettement, la méthémoglobinémie dosée six jours plus tard est passée de 40 à 20 p. 100. On administre ensuite de l'acide ascorbique à la dose de 250 mg. Au bout d'une semaine, la méthémoglobinémie tombe à 10 p. 100 et, trois semaines après le début du traitement on n'en trouve plus que des traces indosables. La cyanose a disparu, mais l'état psycho-moteur et le tracé électroencéphalographique ne font aucun progrès. L'enfant est rendue à ses parents, avec une ordonnance de 125 mg de Laroscorbine, à prendre tous les jours.

Colette est réhospitalisée le 11 Décembre 1958, à l'âge d'un an. Elle mesure alors 67 cm et pèse 6,7 Kg. Le traitement a été poursuivi

régulièrement et la cyanose n'a pas récidivé. Aucun progrès psycho-moteur n'est constaté, au contraire, on note une régression. L'enfant ne tient plus sa tête, alors qu'elle la tenait à l'âge de six mois, elle ne tient pas assise. La micro-céphalie se confirme, le périmètre crânien est de 40,5 cm (normale pour 1 an = 46 cm), la fontanelle est entièrement fermée. L'hypertonie des membres persiste, les réflexes ostéo-tendineux sont normaux. Niveau psychique de 8 semaines environ.

Examens complémentaires

- N.F.S. : 4.300.000 G.R.

5.800 G.B.

polynucléaires neutrophiles = 47%

éosinophiles = 1%

lymphocytes 50%

monocytes 2%

- E.E.G. : rythme de base peu fourni, rythmes rapides à 1 ou deux et généralisés

- E.C.G. : tracé normal

- La méthémoglobinémie est aux environs de 5 p. 100, l'absorption est visible entre 630 et 635 m .

- L'électrophorèse sur gel d'amidon (Docteur de Grouchy) ne révèle aucune hémoglobine anormale.

L'enfant est rendue à ses parents avec un traitement comportant 300 mg de Vitamine C.

Une troisième hospitalisation est décidée en Février 1960.

Le traitement est interrompu depuis trois semaines : l'enfant est alors âgée de 25 mois. On note une diminution de la cyanose, la méthémoglobinémie est aux environs de 10 p. 100 , le taux des hématies est normal à 4.060.000.

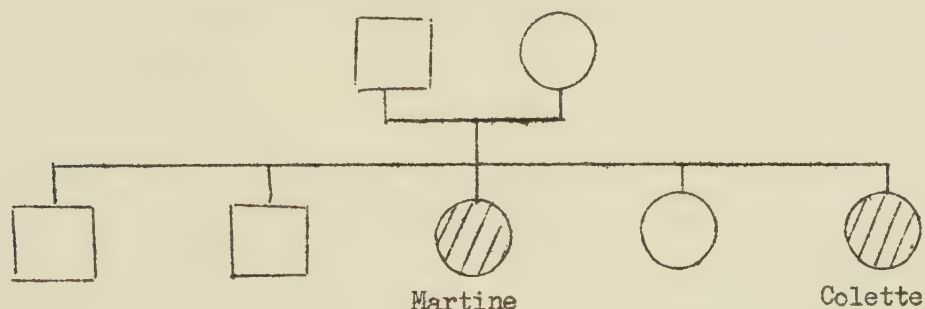
Les manifestations neurologiques se sont aggravées :

- La microcéphalie se confirme, le périmètre crânien est de 42 cm au lieu de 48. Le tonus musculaire est diminué, surtout à droite, l'enfant tient à peine sa tête, et ne tient pas assise. Les réflexes ostéo-tendineux sont sensiblement normaux, le réflexe cutané plantaire se fait en extension des deux côtés. Il existe un strabisme convergent. Le niveau moteur est de 3 à 4 mois, de même que le niveau psychique, calculé d'après le test de Gesell. Il faut noter également l'apparition de mouvements athétosiques des membres et du tronc semblables à ceux qui avaient été observés chez la soeur aînée.

- L'électroencéphalogramme reste très anormal, avec un rythme de base très peu fourni, de petite amplitude, et un rythme rapide très abondant et généralisé.

En résumé

Martine et Colette Lan... présentent une M.C.R. avec encéphalopathie. Dans la famille, on ne retrouve pas d'autres cas de cyanose ou d'arriération mentale. Les parents ne sont pas consanguins.



La cyanose est apparue à l'âge de six mois chez l'aînée, dès la naissance chez la cadette. Elle s'accompagnait d'une tachycardie importante.

Sur le plan neurologique, on a observé dans les deux cas :

- une microcéphalie
- un retard psycho moteur considérable, qui ne fait que s'aggraver;

- une hypotonie, avec réflexes ostéo-tendineux normaux et apparition d'un signe de Babinski, à l'âge de 2 ans chez la cadette ;
- des mouvements athétosiques notés vers l'âge de deux ans chez chacune des deux soeurs.

La méthémoglobinémie atteignait 40p. 100 à l'âge de six mois chez la cadette, chiffre relativement élevé. Elle n'avait pu être décelée chez l'aînée, lors de l'examen unique pratiqué aux Enfants Malades à sa première hospitalisation, malgré une cyanose importante. La méthémoglobinémie fut découverte pour la première fois à l'âge de six ans, son taux était alors de 30 p.100.

L'évolution a été rapidement fatale. Dans le premier cas, l'enfant est morte à l'âge de six ans à l'occasion d'une pneumopathie aiguë. Aucun traitement n'avait encore été administré.

Chez la plus jeune, l'acide ascorbique à la dose de 300 mg par jour, soit 50 mg/Kg, s'est montré efficace sur la cyanose, mais non sur les troubles neurologiques.

Cas n° 4 : Michel Chir...

Ce malade, né le 8 mars 1945, a été vu à l'âge de 13 ans par MM. Di Matteo et Picard, pour présomption de cardiopathie congénitale. L'observation clinique ayant fait l'objet d'une communication à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris (3), nous n'en donnerons ici qu'un résumé.

La cyanose a été notée pour la première fois à l'âge de trois ans, à la suite d'une première injection de vaccin DTTAB. Elle a persisté depuis, s'accompagnant de céphalées, et de dyspnée d'effort. A l'âge de 8 ans, est survenue une première atteinte de maladie de Bouillaud, qui a été suivie de 2 récurrences, aucune n'a déterminé de lésions valvulaires.

A l'examen : c'est un enfant de treize ans, son développement statural et psycho moteur est normal. La cyanose est très discrète, de teinte gris-ardoisée, prédominant aux lèvres et aux ongles, elle ne s'accompagne d'aucune autre anomalie physique.

- La numération montre un chiffre d'hématies légèrement augmenté : 4.720.000. La leucocytose est normale, il n'y a pas d'éosinophilie.

Le dosage spectrophotométrique de la méthémoglobine, pratiqué par Cl. Adolphe dans le Laboratoire du Professeur Cheymol, montre un taux de 11, 14 et 13 p. 100 à trois examens successifs.

Il s'agit de méthémoglobine normale A, dont l'électrophorèse a été pratiquée par P.M. de Traverse à l'Institut de biologie clinique de l'Université.

Les parents sont normaux, non consanguins, un frère aîné est lui aussi normal.

Le seul membre cyanosé de la famille aurait été une arrière grand'mère du côté maternel, chez laquelle on aurait évoqué une cardiopathie congénitale en raison d'une cyanose des lèvres.

Le traitement a consisté en acide ascorbique, à la dose de 1,50 g par jour. Il n'a pas entraîné d'amélioration notable, le taux de méthémoglobinémie n'a pas varié, et n'est tombé à 4 p. 100 qu'à la suite de l'augmentation de la dose quotidienne à 4,5 g. Cette dose a dû être rapidement diminuée, à la suite d'incidents digestifs.

En conclusion : il s'agit ici d'une forme très discrète de M.C.R., se manifestant par une cyanose très peu marquée, avec un taux maximum de méthémoglobinémie à 14 p. 100.

	Age de début	Degré de la cyanose	S.d'accompagnement	Taux initial de Methgb%	Effet	
					ac. asc mg/Kg	B.M.
1. Lef.. Jocelyne	7 ans	Moyenne	Céphalées	20	15=0	6+
2. Lam.. Martine	6 mois	Intense	Encéphalopathie	30	-	-
3. Lam.. Colette	naissance	Intense	"	40	30+	
4. Chir.. Michel	3 ans	Discrète	Dyspnée	14	44=0 132+	

B - EXPLORATIONS PARTICULIERES

1) Etude de la réduction de la méthémoglobine par les hématies

Nous n'avons pratiqué cette étude que dans notre premier cas Lef... Jocelyne.

a) Technique

Elle est inspirée de celle utilisée par Ross et Desforbes pour l'étude de la réduction de la méthémoglobine dans le sang du cordon (1). On prélève 15 ml de sang sur héparine. L'examen doit être pratiqué aussitôt après.

1 . Le sang est d'abord dilué au sixième avec du sérum physiologique, puis centrifugé à 3.000.000 tours/minutes pendant dix minutes. On jette le surnageant.

2 . On prélève 5 ml du culot. On y ajoute un égal volume d'une solution de nitrite de soude à 0,25% dans un mélange à parties

égales de tampon phosphate à pH 7,4 et de sérum physiologique. On agite doucement, jusqu'à apparition d'une coloration brune des hématies. On dilue ensuite à 40 ml avec du sérum physiologique, on centrifuge à 3.000 tours/minute pendant cinq minutes, on jette le surnageant et on lave les hématies six fois de suite avec du sérum physiologique.

3 . Le dernier culot de centrifugation est dilué dans 5 ml de sérum physiologique, et on prélève alors des échantillons de 1 ml, qu'on mélange à parties égales avec :

1) Une solution de glucose à 0,5 p. 100 dans la solution-tampon phosphate 7,4 - sérum physiologique (2,76 m mole glucose/ml)

2) Une solution de lactate de soude rasémique dans le même tampon (5,52 m mole de lactate/ml)

3) La solution tampon phosphate-sérum physiologique seule.

On prépare des échantillons identiques, contenant 0,01 ml de solution de bleu de méthylène à 0,1 p.100 dans du sérum salé.

Le taux de méthémoglobémie a été mesuré au départ, dans un échantillon séparé de sang entier, et après addition de nitrite au culot de centrifugation.

4 . On laisse ensuite les six tubes à essai à la température ambiante, pendant quatre à six heures. Le taux de méthémoglobine est ensuite mesuré dans chacun des échantillons, et dans des échantillons identiques, préparés avec du sang normal témoin. (Nous remercions Madame Tikhonitsky qui a bien voulu effectuer nos dosages de méthémoglobine dans le laboratoire du Professeur Shapira. La méthode utilisée est celle d'Austin et Drabkin (la marge d'erreur est de 5 p. 100).

Méthémoglobinémie	Malade	Témoin
- Initiale	11%	0
- Après nitrite de soude	73%	34%
- Après 4 heures d'incubation dans une solution de:		
- Phosphate	77%	36%
- Phosphate + Bleu	80%	37%
- Glucose	77%	29%
- Glucose + Bleu	4%	7%
- Lactate	78%	20%
- Lactate + Bleu	82%	12,5%

2) Dosage de la diaphorase

Cette recherche a été effectuée dans trois de nos cas :
n° 1, 3 et 4, par le Docteur J. Cl. Dreyfus.

Principe

La méthode indiquée par Scott (2) repose sur l'accélération par la diaphorase de la réduction du 2-6-dichlorobenzènone-indophénol par le DPNH. Ce colorant est normalement réduit par le DPNH à une vitesse en rapport avec la concentration de cette enzyme.

Technique

- Hémolysat de globules traités par nitrite équivalant à 3,25 mg d'hémoglobine
- Chlorure de tris(hydroxyméthyl) aminométhane pH 7,55 : 20 moles.
- Ethylènediamine-tétraacétate de sodium 1 mole.
- DPNH : 0,88 mole.

L'absorption est mesurée à 600 m dans trois échantillons:

- 1) sans hémolysat
- 2) avec un hémolysat méthémoglobinémique oxydé
- 3) avec un hémolysat normal oxydé.

D'après Scott, l'addition d'un hémolysat normal accélère la réduction du colorant, alors qu'un hémolysat méthémoglobinémique la diminue, car le dichlorobenzène indophénol réduit réagit directement avec la méthémoglobine.

Voir figure 1 - Ch. V

Résultats

Ils sont consignés sur les courbes ci-jointes. On ne constate dans aucun de nos cas l'absence totale d'activité de la diaphorase contrairement aux résultats publiés par Scott. Chez nos trois malades, l'activité de la diaphorase est inversement proportionnelle à la gravité de l'affection : elle est presque nulle chez Lam... Colette, encéphalopathe, et relativement élevée chez Chir... Michel, qui présente une forme très discrète de M.C.R. . Ceci est un argument de plus en faveur de l'origine anoxémique des troubles neurologiques.

Voir figure 2 - Ch V.

3) La dissociation de l'oxyhémoglobine

La dissociation de l'oxyhémoglobine a été étudiée par J.J. POCIDALO et Marie Claude BLAYO, au Laboratoire de la Clinique des Maladies Infectieuses (Pr. MOLLARET). La courbe de dissociation a été établie d'après trois points expérimentaux chez deux de nos malades et chez quatre témoins.

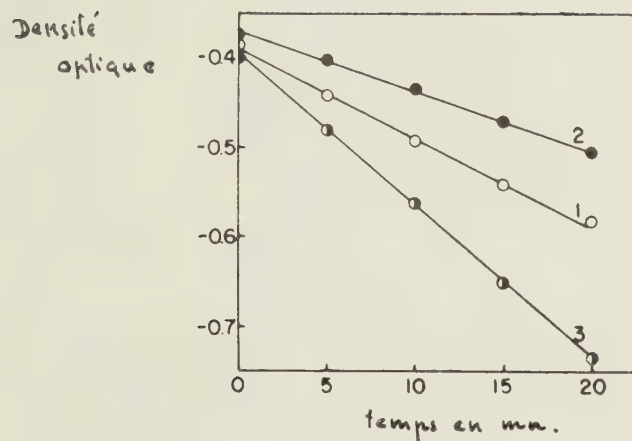


Fig 1 Chap V.

Activité diaphorazique d'hémolysats oxydés
(d'après Scott)

1. Pas d'hémolysat (Blanc)
2. Hémolysat de M.C.R
3. Hémolysat normal.

À noter que pour Scott, l'addition d'hémolysat de M.C.R. retarde la réduction du dichlorobenzénone-indophénol.

Nous n'avons pas retrouvé ce phénomène.

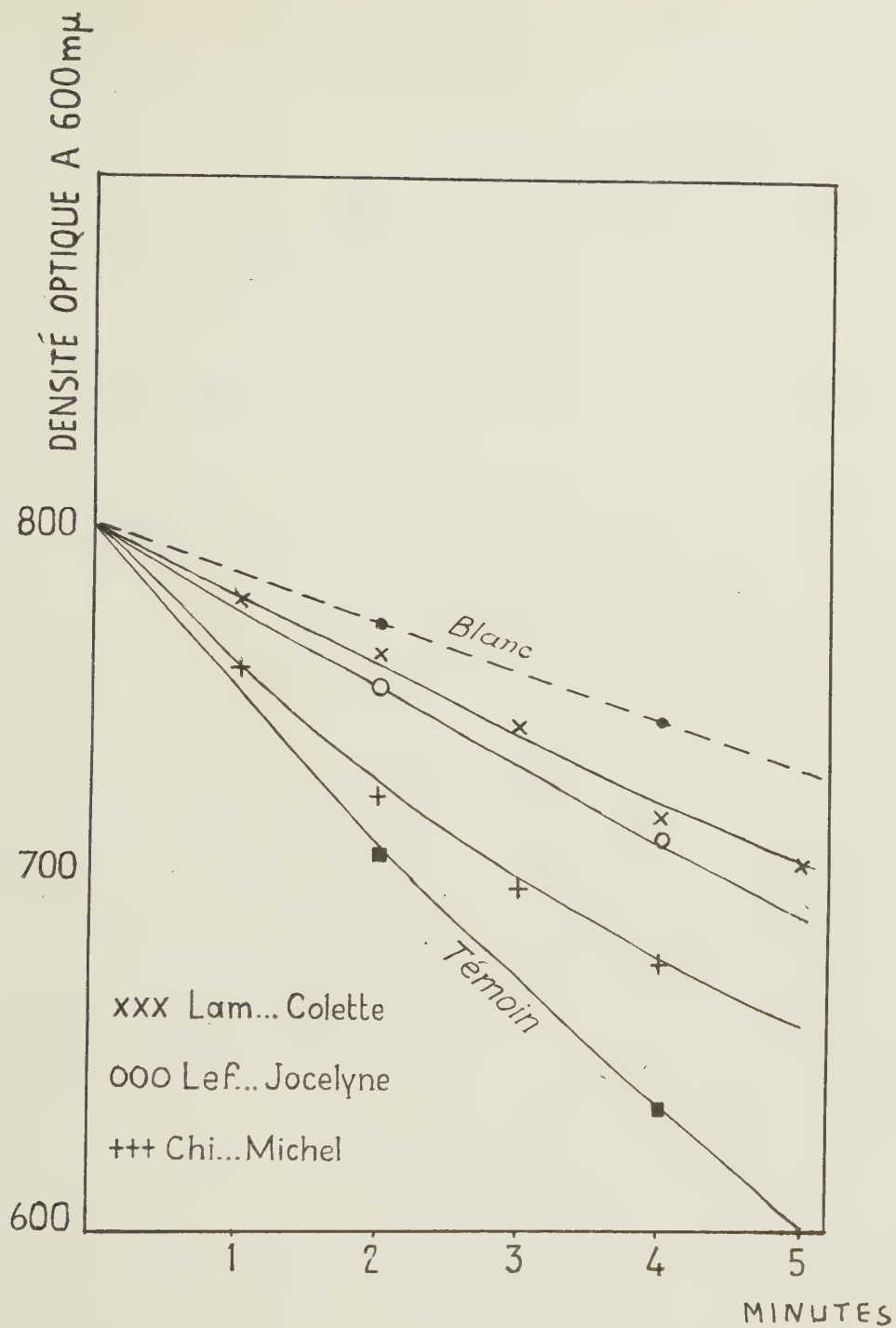


Fig.2 chap.5

activité diaphoratique de trois malades atteints de M.C.R. (technique de Scott) Noter la faible activité de l'hémolysat de Colette Lam... encéphalopathe.

a) Technique

1) La tonométrie du sang est effectuée dans un tonomètre d'Eschweiler schématisé sur la figure 3 et qui comporte essentiellement : un humidificateur, avec à sa partie inférieure une lame de verre fritté que l'on recouvre d'eau distillée et à travers laquelle passe le gaz,

un tonomètre proprement dit, dans lequel est placé le sang, et qui est relié à un agitateur rotatif,

un condensateur par lequel passe le gaz avant de sortir à l'air libre.

Ces différentes pièces de l'appareil sont reliées par des tuyaux en caoutchouc souple et immergées dans un bain-marie à 37°.

Dès que la température du bain-marie est stabilisée à 37°, un gaz dont la concentration en oxygène est connue, est admis à la partie inférieure de l'humidificateur. Le débit gazeux est faible, 0,500 l/m environ pour éviter l'arrivée de l'eau à l'orifice supérieure de l'humidificateur. On introduit alors 5 ml de sang dans le tonomètre que l'on ferme ensuite avec soin et on met en marche l'agitateur; l'agitation est poursuivie pendant une durée minima de 20 minutes. Le sang est alors aspiré directement du tonomètre dans la pipette servant à l'introduction dans l'appareil manométrique de Van Slyke pour la détermination du contenu en O₂. Les concentrations en oxygène des gaz utilisés pour la tonométrie sont respectivement : 5 p.100, 10 p. 100 et 2 p. 100.

2) La mesure du contenu sanguin en oxygène est effectuée à l'appareil manométrique de Van Slyke.

Principe :

L'oxyhémoglobine transformée en méthémoglobine par action du ferricyanure libère son oxygène dont la pression est mesurée à volume constant et transformée en volumes au moyen d'une constante dépendant de la quantité de sang utilisée, du volume et de la concentration des réactifs, du volume auquel

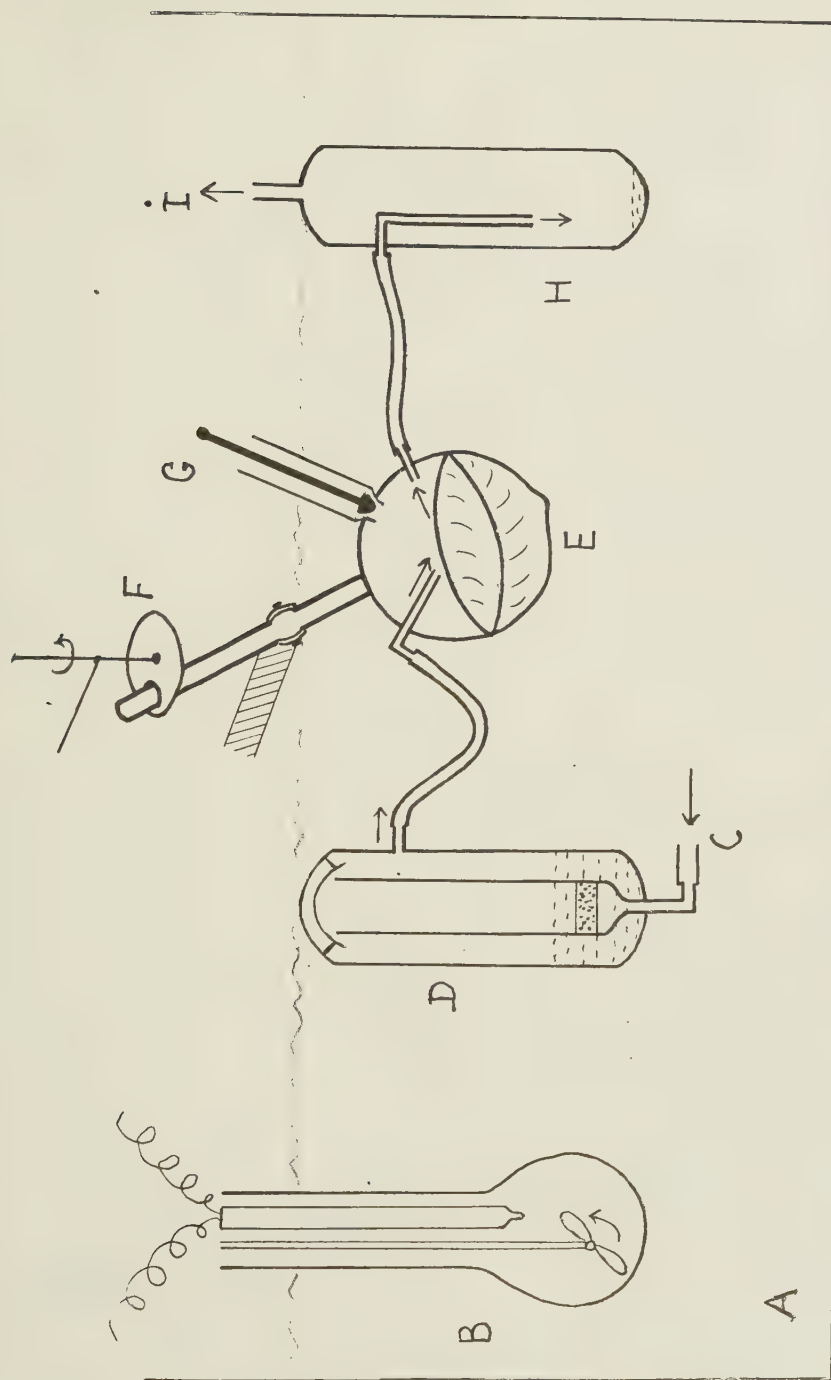


Fig 3 chap. 5

Tonometre d'Eschweiler

- A: Bain-marie
- B: Thermostat
- C: Entrée du gaz
- D: Humidificateur
- E: Tonometre
- F: Agitateur rotatif
- G: Introduction du sang
- H: Condensateur
- I: Sortie du gaz

sont ramenés les gaz et de la température.

Prélèvement :

On opère sur le sang artériel ou veineux recueilli à l'abri de l'air en utilisant une seringue parfaitement étanche, préalablement rincée avec une solution d'héparine et contenant 2 à 3 ml d'huile de vaseline. Le sang est recueilli dans un flacon contenant une goutte d'héparine et quelques millilitres d'huile ou de vaseline.

Les réactifs utilisés sont les suivants :

1) solution neutre de saponine et de ferricyanure de potassium:

Ferricyanure de potassium : 4 g
Saponine : 1g
Eau distillée : 100 ml

2) alcool octylique

3) solution normale de soude : cette solution décarbonatée et dégazée est conservée sous huile de vaseline

4) solution d'hydrosulfite de sodium à 20% :

hydrosulfite de sodium : 10 g
D sulfonate anthraquinone de sodium : 1 g
soude normale : 50 mg

Cette solution désaérée est conservée sous huile de vaseline.

Dosage :

L'appareil manométrique de Van Slyke comprend essentiellement:

- une chambre d'extraction des gaz avec une graduation supérieure à 2 ml, une graduation inférieure à 50 ml. Cette chambre est fermée par un robinet et surmontée d'un entonnoir servant à l'introduction des réactifs.

- une colonne manométrique, reliée à la chambre d'extraction par un tube en verre et fermée à sa partie supérieure par un robinet.

- une ampoule réservoir de mercure, reliée au reste de l'appareil par un tube en caoutchouc.

1) L'appareil étant rempli de mercure, après vérification de son étanchéité, on procède dans un premier temps au dégazage de la solution de saponine et de ferricyanure:

5 ml de cette solution sont versés au moyen d'une pipette dans l'entonnoir avec quelques gouttes d'alcool octylique. Le réactif est alors introduit dans la chambre d'extraction, et après avoir scellé le robinet supérieur de cette chambre au mercure et abaissé le mercure dans la chambre jusqu'à la graduation 50, on agite pendant 3 minutes. Le mercure est alors ramené dans cette chambre et on fait monter dans l'entonnoir 3 ml de la solution de ferricyanure et saponine. On verse un peu de mercure dans l'entonnoir.

2) Le sang prélevé à l'aide d'une pipette de 1 ml à 2 traits munie d'un caoutchouc rodé à son extrémité inférieure est introduite sous le mercure directement dans la chambre d'extraction. On fait descendre dans la chambre le mercure situé dans l'entonnoir et 0,5 ml de la solution de ferricyanure et saponine. Le robinet est scellé au mercure et on abaisse le niveau du mercure dans la chambre jusqu'à la graduation 50. On agite pendant une durée de 6 minutes puis on verse dans l'entonnoir 2 ml de la solution normale de soude, on en introduit 1 ml dans la chambre pour absorber le CO₂, on scelle à nouveau l'appareil. On fait lentement remonter le mercure dans la chambre jusqu'à ce que le niveau liquide atteigne la graduation 2 ml; et on lit la pression P₁ indiquée par le manomètre.

3) 2 ml de la solution d'hydrosulfite de sodium sont versés dans le fond de l'entonnoir et 1 ml est introduit dans la chambre. Après avoir scellé l'appareil on abaisse le mercure dans la chambre jusqu'au repère 50 et on agite à la main pour que l'absorption de l'oxygène soit complète. On remonte alors le niveau liquide à la graduation 2 ml et on lit la pression P₂ indiquée

par le manomètre.

4) Calculs : la différence de pressions des gaz mesurés à un volume constant de 2 ml permet de déterminer la pression de l'oxygène en millimètres de mercure

$$P_1 - P_2 \longrightarrow O_2 \text{ en mm Hg}$$

La pression obtenue est alors multipliée par le coefficient de Van Slyke, correspondant à la température à laquelle a été effectuée le dosage, qui permet d'exprimer la quantité d'oxygène en millilitres pour 100 millilitres de sang.

On mesure d'une part le contenu en oxygène du sang artériel prélevé sous huile de vaseline, d'autre part le contenu en oxygène des sangs tonométrés sous différentes pressions partielles d'O₂ connues.

Aucune correction n'a été effectuée par rapport au pH sanguin qui, chez tous nos malades, était compris entre 7,40 et 7,41. Le pH sanguin des témoins variait entre 7,36 et 7,50.

b) Résultats

La courbe de dissociation a été étudiée trois fois chez Colette Lam. et deux fois chez Jocelyne Lef...

Les taux de méthémoglobinémie et les traitements éventuellement reçus au moment de chacune des déterminations, sont consignés sur les courbes exprimant les résultats (Fig 4, 5, 6). Ces résultats sont confrontés avec l'aire de dispersion des résultats obtenus chez quatre témoins non méthémoglobinémiques (Fig 7). l'un de ceux-ci (3) était anémique (hémocrite 29,8%) sa courbe de dissociation est par conséquent déviée vers la droite.

HbO₂ %

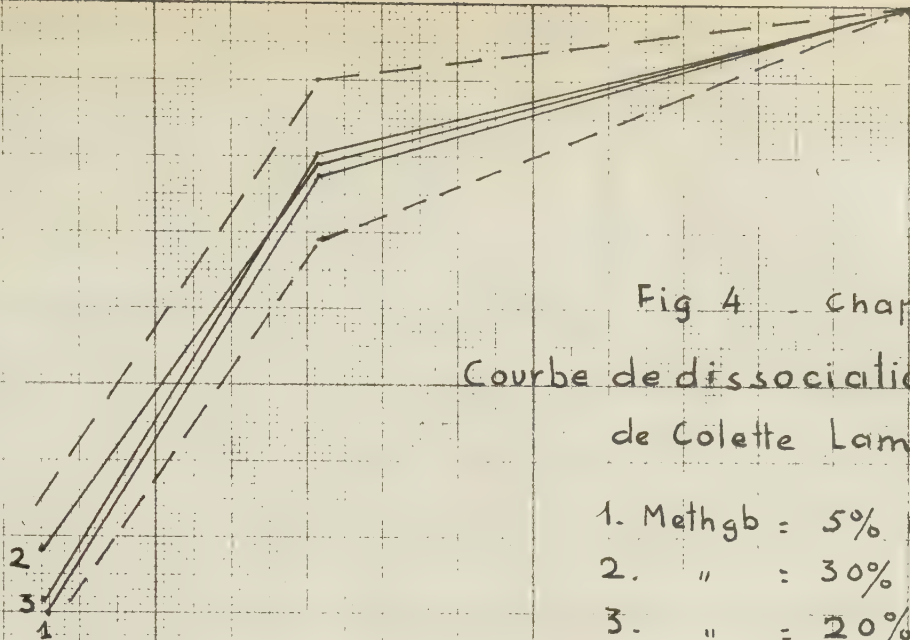


Fig 4 - Chap V.

Courbe de dissociation de l'HbO₂
de Colette Lam...

1. Methgb = 5% (sous vit. C)
2. " : 30%
3. " : 20%

HbO₂ %

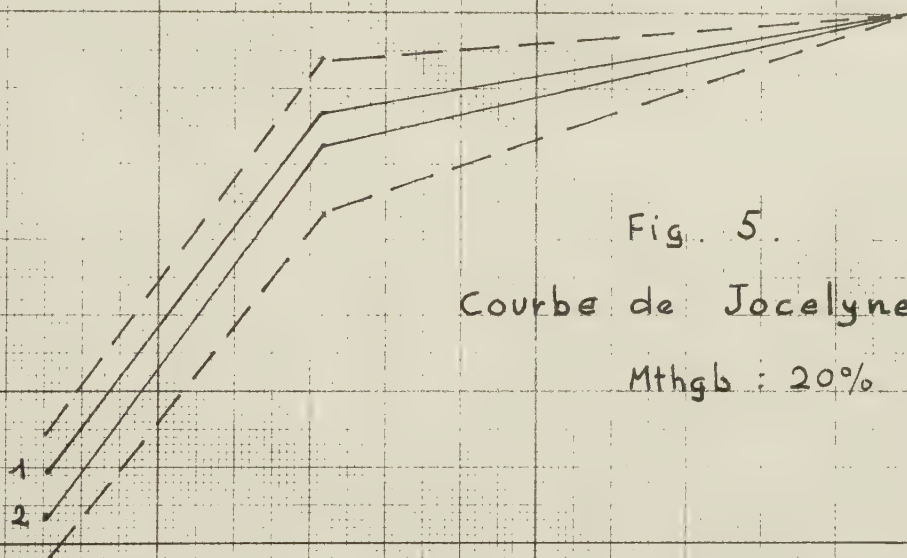


Fig. 5.

Courbe de Jocelyne Lef...

Mthgb : 20% aux deux
déterminations

HbO₂ %

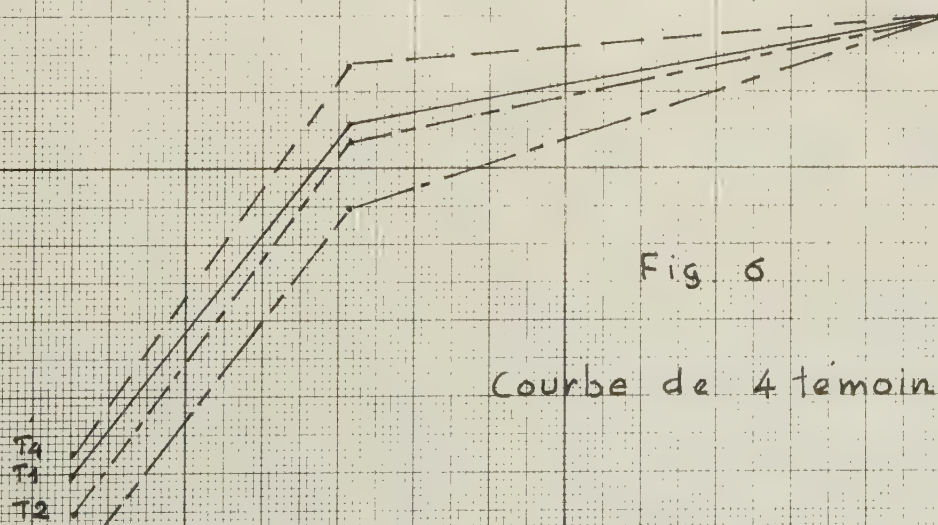


Fig 6

Courbe de 4 témoins normaux

PO₂
mm Hg.

20 40 5 60 80 100 120 140 160 180 200

5%

10%

21%

c) Conclusions

La courbe de dissociation de HbO₂ est normale chez nos deux méthémoglobinémiques, et ceci indépendamment de l'allure clinique de l'affection, du taux de méthémoglobinémie et du traitement reçu. Cependant aucun de nos malades n'avait un taux très élevé de méthémoglobinémie.

La discordance entre nos résultats et ceux de Roughton et Dareing, puis Gibson et Harrisson nous paraît liée davantage à des facteurs techniques (cf. chapitre III, p. 39) qu'au type de méthémoglobinémie lui-même. En particulier, nous n'avons trouvé aucune différence en ce qui concerne la dissociation de l'oxyhémoglobine entre la malade encéphalopathe (Colette LAN...) et l'autre, alors que le degré du déficit enzymatique était lui en rapport avec l'intensité des signes cliniques présentés par les malades.

C O N C L U S I O N S

Les méthémoglobinémies congénitales se manifestent essentiellement par une cyanose permanente, dont la date d'apparition peut varier. La persistance de la cyanose distingue la méthémoglobinémie congénitale des méthémoglobinémies toxiques et entérogènes.

Normalement il existe un équilibre entre l'hémoglobine réduite et la méthémoglobine, celle-ci étant constamment réduite, au fur et à mesure de sa formation, par un système enzymatique spécifique d'oxydo-réduction.

Le mode de transmission de la tare permet une distinction facile entre les méthémoglobinémies par enzymopathie et celles qui relèvent d'un trouble de la méthémoglobine elle-même, ou hémoglobinoses M.

La première forme s'observe chez des homozygotes pour un gène (récessif). Elle s'accompagne de manifestations fonctionnelles bénignes: céphalées, ou dyspnée d'effort, mais peut déterminer des lésions anoxémiques irréversibles, aboutissant à la mort ou à une encéphalopathie grave.

Elle est due à un blocage dans la chaîne enzymatique chargée de la réduction de la méthémoglobine. L'enzyme manquante est la diaphorase. Le traitement le plus efficace est le bleu de méthylène, qui permet la réduction de la méthémoglobine par une autre voie enzymatique.

La deuxième variété est déterminée par un gène s'exprimant à l'état hétérozygote : la cyanose en est l'unique manifestation. Elle est due à la présence d'une hémoglobine anormale, l'HgbM, la seule dont la méthémoglobine

présente des propriétés spectroscopiques et chimiques particulières.

Cette méthémoglobine M n'est pas réductible ni par les mécanismes enzymatiques normaux, ni par le bleu de méthylène ou l'acide ascorbique. On en connaît différentes variétés qui ont reçu le nom de la ville natale du malade.

Nos quatre cas personnels appartiennent au premier type envisagé. Ce sont des méthémoglobinémies congénitales récessives, dont deux s'accompagnent d'encéphalopathie.

L'étude biologique de nos cas a montré :

- une courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine normale

- une diminution de l'activité de la diaphorase, proportionnelle à la gravité de la maladie. Cette diminution est extrêmement marquée chez la malade encéphalopathe, ce qui est un argument en faveur de l'origine anoxémique des troubles neurologiques.

Vu : le Président de Thèse

Professeur M. LAMY

Vu : le Doyen de la Faculté

Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. SARRAILH

B I B L I O G R A P H I E

Chapitre I : LA METHEMOGLOBINE

1. - CULLIS A.F. , DINTZIS H.M. & PERUTZ M.F.
X ray analysis of hemoglobin
Conference on hemoglobin p. 50, 1 vol. 1957, National Academy
of Science, Washington.
2. - CORYELL C.D. & PAULING L.
A structural interpretation of the acidity of groups associated
with the hemes of hemoglobin and hemoglobin derivatives
J. Biol. Chem. 132 : 769 , 1940
3. - GEORGE P. & LYSTER R.L.
A survey of the evidence for and against a crevice configuration
for the heme in hemoglobin
Conference on Hemoglobin p. 33, 1957, National Academy of
Science, Washington.
4. - AUSTIN J.H. & DRABKIN D.L.
Technique for the spectrophotometric study of diluted blood
J. Biol. Chem. 100 : 10 , 1933

5. - HAUROWITZ F.

Zur Chemie des Blutfarbstoffes, zur Kenntnis der Methämoglobins
und seiner Derivative

Hoppe Seylers Z. physiol. Chem. 138 : 68 , 1924

6. - EVELYN K.A. & MALLOY H.T.

Microdetermination of oxyhemoglobin, methemoglobin and sulfhe-
moglobin in a single sample of blood

J. Biol. Chem. 126 : 655 , 1938

7. - CHEN K.K., ROSE C.L. & CLOWES G.H.

Comparative values of several antidotes in cyanide poisoning

Amer. J. Med. Sci. 188 : 767 , 1934

8. - CHEN K.K., ROSE C.L., CLOWES G.H.

Modern treatment of cyanide poisoning

J. Indiana Med. Ass.. : 37 , 344 , 1944

9. - ROSE C.L., WELLES J.S., FINK R.D. & CHEN K.K.

Antidotal action of P.A.P.P. with or without sodium thiocyanate
in cyanide poisoning.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 84 : 109 , 1947

10. - ALBAUM H.C., TEPPERMAN S. & BODANSKY O.

Spectrophotometric study of competition of methemoglobin and
cytochrome oxidase for cyanide in vitro

J. Biol. Chem. 163 : 641 , 1946

11. - LEMBERG R. & LEGGE J.W.

Hematin compounds and bile pigments

N.Y. Interscience publishers 1 vol 1949 : p. 523

12. - GERALD P.S. & GEORGE P.

Second spectroscopically abnormal methemoglobin associated
with hereditary cyanosis
Science 129 : 393 , 1959

13. - FINCH C.A.

Methemoglobinemia and sulfhemoglobinemia
New England J. Med. 239 : 470, 1948

14. - CODOUNIS A

Sur le mode de transmission de la tare morbide dans la cyanose
méthémoglobinémique héréditaire
Vie Méd. 36 , n° spécial mai : 19 , 1955

15. - NICLOUX M. & FONTES G.

Sur quelques modes de la méthémoglobine et son dosage
Bull. Soc. Chim. Biol. (Paris) 6 : 728 , 1924

16. - RAMSAY W.N.H.

Ferrihaemoglobinemia (methaemoglobinemia) in man and horse
Biochem. J. 38; 470, 1944

17. - VAN SLYKE D.D., HILLER A. , WEISIGER J.R. & CRUZ W.O.

Determination of carbon monoxide in blood and of total and
active hemoglobin by carbon monoxide capacity. Inactive
hemoglobin and methemoglobin contents of normal human blood
J. Biol. Chem. 160 : 121 , 1946

18. - GIBSON Q.H. & HARRISSON D.C.

Estimation of haemoglobin
Biochem. J. 39 : 490 , 1945

19. - DRABKIN D.L. & AUSTIN J.H.

Spectrophotometric studies : spectrophotometric constants for
common hemoglobin derivatives in human, dog and rabbit blood
J. Biol. Chem. 112 : 51 , 1936

20. - RAY G.B., BLAIR H.A., THOMAS C.I.
Spectrophotometric determination of certain blood pigments
J. Biol. Chem. 98 : 63 , 1932
21. - HAVEMANN R. , JUNG F. & VON ISSEKUTZ B.
Die Bestimmung von Methämoglobin in Blute mit den lichtelek-
trischen Kolorimeter
Biochem. Z. : 301 : 116 , 1939
22. - MICHEL H.O. & HARRIS J.S.
The blood pigments : properties and quantitative determination
with special reference to spectrophotometric methods
J. Lab. Clin. Med. 25 : 445 ; 1940
23. - ROUGHTON F.J., DARLING R.C. & ROOT W.S.
Factors affecting determination of oxygen capacity, content
and pressure in human blood
Amer. J. Physiol.: 142 : 708 , 1944
24. - PAUL W.D. & KEMP C.R.
Methemoglobin, a normal constituent of the blood
Proc. Soc. Exp. Biol. 56 : 55 , 1944
25. - KRAVITZ H., ELEGANT L.D., KAISER E. & KAGAN B.M.
Methemoglobin values in premature and mature infants and
children
Amer. J. Dis. Child. 91 : 1 , 1956
26. - BETKE K. und RAU H.
Zur Frage der Neigung junger Säuglinge an Methämoglobinämien
zur erkranken
Arch. Kinderheilk. 145 : 195 , 1952

27. - HORECKER B.L. & BRACKETT F.S.

A rapid spectrophotometric method for the determination of
methemoglobin and carbonylhemoglobin

J. Biol. Chem. 152 : 677, 1944

28. - HALPERN J. & DUBOST P.

Recherches sur la méthémoglobine

Bull. Soc. Chim. Biol. 5 : 717, 1939

Chapitre II : METABOLISME DE LA METHEMOGLOBINE

1. - GRANICK S.

The chemistry and functioning of the mammalian erythrocyte

Blood 4 : 404 , 1949

2. - EDER H.A., FINCH C. & Mc KEE R.W.

Congenital methemoglobinemia : a clinical and biochemical
study of a case

J. Clin. Invest. : 28 : 265 , 1949

3. - NEILL J.M. & HASTINGS A.B.

Influence of tension of molecular oxygen upon certain oxidations
of hemoglobin

J. Biol. Chem. 63 : 479 , 1925

4. - FINCH C.A.

Methemoglobinemia and sulfhemoglobinemia

New Engl. J. Med. 239 : 470 , 1948

5. - BODANSKY O.

Methemoglobinemia and methemoglobin producing compounds

Pharmacol. Rev. 3 : 144 , 1951

6. - BODANSKY O. & GUTMAN A.

Treatment of methaemoglobinemia

J. Pharmacol. and Exper. Therap. : 90 : 45 , 1947

7. - COMLY H.H.

Cyanosis in infants caused by nitrates in well water

J.A.M.A. 124 : 112 , 1945

8. - FAUCETT R.L. & MILLER H.C.

Methemoglobinemia occuring in infants fed milk diluted with well water of high nitrate content

J. Pediat. 29 : 593 , 1946

9. - FERRANT M.

Deux cas de méthémoglobinémie chez des nourrissons

Acta Paediat. Bel. 1 : 17 , 1946

10. - MEDOVY H., GUEST W.C. & VICTOR M.

Cyanosis in infants in rural areas (well water methemoglobinemia)

Canad. Med. Ass. J. 56 : 505 , 1947

11. - LECKS H.I.

Methemoglobinemia in infancy

Amer. J. Dis. Child. 79 : 117 , 1950

12. - EWING M.C., MAYON WHITE R.M.

Cyanosis in infancy

Lancet 1 : 931 , 1951

13. - CHOREMIS C., KIRIAKIDES B., ZANNOU L.

Méthémoglobinémie chez un nourrisson de 34 jours par les nitrates d'eau de puits.

Arch. Franç. Pediat. 9 : 169 , 1952

14. - RICHARD J.

La méthémoglobinémie par eau de puits
Rev. Prat. 3 : 1963 , 1953

15. - FAWNS H.T. & ALDRIDGE A.G.

Methemoglobinemia due to nitrates and nitrites in drinking
water
Brit. Med. J. 2 : 575 , 1954

16. - DONAHUE W.E.

Cyanosis in infancy with drinking water as a cause
Pediatrics 3 : 308 , 1949

17. - ROE H.E.

Methemoglobinemia following administration of bismuth subnitrate
Report of fatal case
J.A.M.A. 100 : 352 , 1933

18. - MILLER R.C.

Methemoglobinemia occurring in a case of chronic ulcerative
colitis
Proc. Mayo. Clin. 19 : 308 , 1944

19. - FARR L.

Transient methemoglobinemia due to ammonium nitrate
Arch. Int. Med. 51 : 38, 1933

20. - ZELIGS M.

Aniline and nitrobenzene poisoning in infants
Arch. Pediat. 44 : 502 , 1929

21. - GLEY P.

Action sur le sang des dérivés de l'aniline
Bull. Acad. Med. (Paris) 118 : 377 , 1937

22. - GRAUBATH J., BLOOM C.J., COLEMAN F.C. & SOLOMON H.N.

Dye poisoning in nursery, review of 17 cases.

J.A.M.A. 128 : 1155 , 1945

23. - KAGAN B.M., MIRMAN B., CALVIN J. & LUNDEEN E.

Cyanosis in premature infants due to aniline dye intoxication

J. Pediat. 34 : 574, 1949

24. - HOWARTH B.E.

Epidemic of aniline methaemoglobinemia in newborn babies

Lancet 1 : 934 , 1951

25. - LESTER D., GREENBERG L.A. & SHUKOVSKY E.

Formation of methemoglobin : limited importance of methemoglobinemia in toxicity of certain anilin derivatives

J. Pharmacol. Exp. Ther. 80 : 78 , 1944

26. - WENDEL W.B., WENDEL N.M. & COX W.W.

Methemoglobin as principal abnormal pigment in blood of humans showing cyanosis from sulfonilamide

J. Biol. Chem. 131 : 177 , 1939

27. - MOESCHLIN S.

Innenkörper Anämien durch Entstehung von Methämoglobin infolge

Dagénan-Wirkung (Sulfapyridin)

Schweiz. Med. Wschr. 21 : 786, 1940

28. - RIMINGTON C. & HEMMINGS A.W.

Porphyruric action of drugs related to sulfamide : comparison with reported toxicity, therapeutic efficiency and causation of methemoglobinemia. Definition of the structure responsible for porphyruric action

Biochem. J. 33 : 697 , 1939

29. - GASSER C.

Perakute hämolytische Innenkörperanämie mit Methämoglobinämie
nach Behandlung eines Säuglingseksems mit Resorcin
Helvet. Paediat. Acta. 9 : 285 , 1954

30. - CUNNINGHAM A. A.

Resorcin poisoning
Arch. Dis. Child. 31 : 1713 , 1956

31. - FISCHER O. & WEISE W.

Über Wirkungen und Nebenwirkungen des Plasmochins bei der
Behandlung der menschlichen Malaria
Dtsch. Med. Wschr. 53 : 1380 , 1927

32. - HOCKWALD R.S., ARNOLD J., CLAYMAN C.B., ALVING A.S.

Status of primaquine : IV toxicity of primaquine in negroes
J.A.M.A. 149 : 1568 , 1952

33. - HANSEN J.E., CLEVE E.A. & FRUITT E.W.

Relapse of vivax malaria treated with primaquine and report of
one case of cyanosis (methemoglobinemia) due to primaquine
Amer. J. Med. Sci. 227 : 9 , 1954

34. - VAN DER BERGH H.

Enterogene cyanose
Dtsch. Arch. f. Klin. Med. p. 83, 1905

35. - STOKVIS

Zur Casuistik der Autotoxischen Enterogenen Cyanosen (methemo-
globinemia et enteritis parasitaria)
Internat. Beitr. z. Inn. Med. 1 , 597, 1902

36. - TALMA S.

Intraglobulare Methämoglobinämie beim Menschen
Berliner Klin. Wschr. 37 : 865 , 1902

37. - GIBSON G.A. & DOUGLAS C.C.
Microbic cyanosis
Lancet 2 : 72 , 1906
38. - QUILLIAN W.W., LANCASTER J.W. & DAVIS H.C.
Methemoglobinemia associated with intestinal strangulation
obstruction in the newborn infant
J. Pediat. 53 : 737 , 1958
39. - WYNLER W.E.
Methaemoglobinemia of twelve years standing
Proc. Roy. Soc. Med. (Clinical Section); 1 : 48 , 1907
40. - WATERFIELD R.L.
Alternation and subsequent combination of methaemoglobinemia
and sulfhemoglobinemia in one patient
Guy's Hosp. Rep. 8 : 265 , 1928
41. - HENSTELL H.A. & DAMESHEK W.
Enterogenous cyanosis with methemoglobinemia and sulfhemoglo-
binemia. Clinical and spectrophotometric studies
J. Clin. Invest. 15 : 464 , 1936
42. - SCHWARTZ A.S. & RECTOR A.S.
Methemoglobinemia of unknown origin in a two-week old infant
Amer. J. Dis. Child 60 : 652 , 1940
43. - TRAXLER P.S.
Methemoglobinemia or enterogenous cyanosis
Med. Bull. Veterans Adm. 20 : 227 , 1943
44. - SQUIRES B.T.
Idiopathic methaemoglobinemia : probable case
S. Afr. Med. J. 22 : 490 , 1948

45. - VANOTTI A.

A propos de la méthémoglobinémie
Schweiz. Med. Wschr. 51 : 1252 , 1948

46. - ANGELERI C.

Sulla cosiddetta " forma acquisita " della cianosi metaemoglobinemia idiopatica
Omnia Medica 29 : 393 , 1951

47. - EVANS A.S., ENZER N., EDER H.A. & FINCH C.A.

Hemolytic anemia with paroxysmal methemoglobinemia and sulfhemoglobinemia
Arch. Int. Med. 86 : 22 , 1950

48. - ARMSTRONG J.G., Mc KENDRY J.B. & SLEMON K.W.

Methaemoglobinemia in infancy : two case reports, one of the congenital and one of the acquired variety of methaemoglobinemia
Canad. Med. Ass. J. 79 : 392 , 1958

49. - MILLER R.

A case of enterogenous methemoglobinemia (? congenital) in a child
Arch. Dis. Child. 5 : 75 , 1930

50. - CAMPBELL W.A.

Methaemoglobinemia due to nitrates in well water
Brit. Med. J. 2 : 575 , 1954

51. - BETKE K. und RAU H.

Zur Frage der Neigung junger Säuglinge an Methämoglobinämien zu erkranken
Arch. Kinderheilk. 145 : 195 , 1952

52. - KIESE M., KURZ H., SCHNEIDER C.

Chronische Hämoglobinämie durch pathologischen Blutfarbstoff
Klin. Wschr. 34 : 957, 1956

53. - GOODMAN L.S. & GILLMAN L.

The pharmacological basis of therapeutics
London Mac Millan 1 vol 1941 : p. 1150

54. - BEUTLER E.

The hemolytic effect of primaquine and related compounds: a
review
Blood 14 : 103 , 1959

55. - CLARK B.B. & MORRISSEY R.W.

Relation of methemoglobin to hemolysis
Blood 6 : 532 , 1951

56. - PISCIOTTA A.V., EBBE S.N. & HINZ J.E.

Hemoglobin M disease (abstract)
J. Lab. Clin. Med 50 ; 939 , 1958

57. - PISCIOTTA A.V., EBBE S.N. & HINZ J.E.

Clinical and laboratory features of two variants of hemoglobin
M disease
J. Lab. and Clin. Med. 54 : 73 , 1959

58. - CONANT J.B.

Oxidation of hemoglobin and other respiratory pigments
Harvey Lect. 28 : 159 , 1934

59. - KIESE M.

Die Reduktion des Hämoglobin : die Katalytische Wirkung einiger
Farbstoffe auf die Reduktion des Hämoglobin in roten Zellen
Arch. Exp. Path. u. Pharmak. 204 : 288 , 1947

60. - WARBURG O., KUBOWITZ F.U., CHRISTIAN W.
Ueber die Katalytische Wirkung von Methylenblau in lebenden
Zellen
Biochem. Z. 227 : 245 , 1930
61. - GIBSON Q.H.
The reduction of methaemoglobin in red blood cells and studies
on the cause of idiopathic methaemoglobinemia
Biochem. J. 42 : 13 , 1948
62. - GUTMANN H.R., JANDORF B.J., BODANSKY O.
Role of pyridine nucleotides in reduction of methemoglobin
J. Biol. Chem. 169 : 145 , 1947
63. - STRAUB F.B.
Isolation and properties of a flavoprotein from heart muscle
tissue
Biochem. J. 33 : 787 , 1939
64. - SCOTT E.M. & GRIFFITH I.V.
The enzymic defect of hereditary methemoglobinemia : diaphorase
Biochim. Biophys. Acta. 34 : 584 , 1959
65. - DICKENS F.
Oxidation of phosphohexonate and pentose phosphoric acids by
yeast enzymes
Biochem. J. 32 : 1626 , 1938
66. - WARBURG O., KUBOWITZ F.U. & CHRISTIAN W.
Ueber Aktivierung des Robisonischen Hexosenonophosphorsäure
in roten Blutzellen und die Gewinnung aktivierender Ferment-
lösungen
Biochem. Z. 242 : 206 , 1931

67. - KIESE M.

Die Reduktion des Hämoglobin

Biochem. Z. 316 : 264 , 1944

68. - HUENNEKENS F.M., CAFFREY R.W., BASFORD R.E. & GABRIO B.W.

Erythrocyte metabolism : IV Isolation and properties of methemoglobin reductase

J. Biol. Chem. 227 : 253 , 1957

69. - LONN L. & MOTULSKY A.G.

Electrophoretic demonstration of a non hemoglobin protein
(methemoglobin reductase) in hemolysates

Clin. Res. Proc. 5 : 157 , 1957

70. - SCOTT E.H. & HOSKINS D.D.

Hereditary methemoglobinemia in Alaskan Eskimos and Indians
Blood 13 : 795 , 1958

71. - HUENNEKENS F.H., CAFFREY R.W., GABRIO B.W.

The electron transport sequence of methemoglobin reductase
Ann. N.Y. Acad. Sci. 75 : 167 , 1958

72. - LIAN C., FRUMUSAN P & SASSIER M.

Méthémoglobinémie congénitale et familiale : action favorable
de l'acide ascorbique

Bull. Soc. Med. Hôp. Paris 55 : 1194 , 1939

73. - SIEVERS R.F., RYON J.B.

Congenital idiopathic methemoglobinemia

Arch. Int. Med. 76 : 299 , 1945

74. - WAISMAN H.A., BAIN J.A., RICHMOND J.B. & MUNSEY F.A.

Studies in congenital methemoglobinemia

Pediatrics 10 : 293 , 1952

75. - RECKNAGEL K. & HORLEIN H.

Ueber einen Fall Kongenitaler idiopathischer Methämoglobinämie
Medizinische 14 : 463 , 1954

76. - GIBSON Q.H.

Methemoglobinemia and sulfhemoglobinemia
Bioch. Soc. Symposia 12 ; 55 , 1954

77. - GIBSON Q.H.

Reduction of methemoglobin by ascorbic acid
Biochem. J. 37 : 615 , 1943

78. - KUNZER W. & SCHNEIDER D.

Zur Aktivität der reduzierenden Fermentsysteme in den Erythro-
zyten jünger Säuglinge
Acta Haemat. 9 : 346 , 1953

79. - DAWSON J.P. & DESFORGES J.F.

Methemoglobin reduction in the erythrocytes of newborns,
Further evidence of " enzymatic immaturity " in the new-born.
Amer. J. Dis. Child. 96 : 477 , 1958

80. - ROSS J.D. & DESFORGES J.F.

Reduction of methemoglobin by erythrocytes from cord blood
Further evidence of deficient enzyme activity in the new-born
period
Pediatrics 23 : 718, 1959

81. - ZIPURSKY A.

Erythrocyte phosphate metabolism in infancy (abstract.)
Amer. J. Dis. Child. 96 : 598, 1958

82. - GROSS R.T., HURWITZ R.E.

A comparative study of the glycolytic and pentose phosphate
pathways in red blood cells of new-borns, prematures, infants
and children (abstract)
Amer. J. Dis. Child. 94 : 487 , 1957

83. - KRAVITZ H., ELEGANT L.D., KAISER E., & KAGAN B.M.
Methemoglobin values in premature and mature infants and
children
Amer. J. Dis. Child. 91 : 1, 1956
84. - CORNBLATH M. & HARTMANN A.I.
Methemoglobinemia in young infants
J. Pediat. 33 : 421 , 1948
85. - EGGLETON P. & FEGLER G.
Reduced glutathione and spontaneous methaemoglobin formation
in haemolysates
Quart. J. Exp. Physiol. 37 : 163 , 1952
86. - ROSS J.D., DESFORGES J.F.
Erythrocyte glucose-6-phosphate deshydrogenase activity and
methemoglobin reduction
J. Clin. Invest. 54 : 450 , 1959
87. - BRIN M. & YONEMOTO R.H.
Stimulation of the glucose oxidative pathway in human erythro-
cytes by methylene blue
J. Biol. Chem. 230 : 307 , 1958

Chapitre III - METHEMOGLOBINEMIES CONGENITALES RECESSIVES

I. - FRANCOIS

Cas de cyanose congénitale sans cause apparente
Bull. Acad. Roy. de Med. Belgique 4 : 698 , 1844

2. - SLOSSE A. & WYBAUW R.

Un cas de méthémoglobinémie idiopathique

Ann. Soc. Roy. Sci. Med. et Nat. Brux. 70 : 206 , 1912

3. - LITARZEK G., AUBERT H., COSMULESCO I., COMANESCO V., LITARGEK S.

Sur un cas de cyanose autotoxique par méthémoglobinémie intraglobulaire

Sang 4 : 188 , 1930

4. - MILLER R.

A case of enterogenous methemoglobinemia (? congenital) in a child

Arch. Dis. Child. 5 : 75 , 1930

5. - DIECKMANN W., S.

Methemoglobinemia

Arch. Int. Med. 50 : 574 , 1932

6. - HITZENBERGER R.

Autotoxische Zyanose (Intraglobulare Methemoglobinemie)

Wien . Z. Inn. Med. 23 : 85 , 1932

7. - VAN LIER

Over de Parhaemoglobinaemieën

Thèse d'Utrecht 1933

8. - VAN THIENEN G.J.

Methaemoglobinaemia

Nederl. Tijdschr. V. Geneesk. 37 : 1086 , 1933

9. - LEINER G. & MINIBECK H.

Ein Fall von intraglobularer Methaemoglobinemie

Wien. Klin. Wschr. 48 : 1547 , 1935

10. - VAN HEUKELOM S.

Intraglobulaire congenitale familiare Methemoglobinaemia
Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indie. 77 : 3054 , 1937

11. - BENSLEY E.H., RHEA L.J. & MILLS E.S.

Familial idiopathic methaemoglobinemia
Quart. J. Med. 7 : 325 , 1938

12. - LIAN C., ERUMUSAN P. & SASSIER M.

Méthémoglobinémie congénitale et familiale : action favorable
de l'acide ascorbique
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris 55 : 1194 , 1939

13. - DEENY J., MURDOCK E.T. & ROGAN J.J.

Familial idiopathic methaemoglobinemia with a note of treatment of two cases with ascorbic acid.
Brit. Med. J. 1 : 721 , 1943

14. - SIEVERS R.F. & RYON J.B.

Congenital idiopathic methemoglobinemia
Arch. Int. Med. 299 : 76 , 1945

15. - GRAYBIEL A., LILIENTHAL J.C. & RILEY R.L.

Report of a case of idiopathic, congenital and probably
familial methemoglobinemia
Bull. John Hopkins Hosp. 76 : 155 , 1945

16. - BENSIS-GOUTTAS W

Cyanose congénitale familiale par méthémoglobinémie idiopathique
Presse Médicale 22 : 274 , 1948

17. - KING E.J., GILCHREST M & WHITE J.C.

A case of methemoglobinemia, treated by ascorbic acid and
methylene blue
Biochem. J. 37 : 615 , 1943

18. - GIBSON A.H. & HARRISSON D.C.
Familial idiopathic methaemoglobinaemia
Lancet 2 : 941 , 1947
19. - VANOTTI A.
A propos de la méthémoglobininémie
Schweiz. Med. Wschr. 51 : 1252 , 1948
20. - VELLUZ J. & PERONNET
Sur une forme mineure de cyanose méthémoglobininémique et
congénitale
Bull. Men..Soc. Med. Hôp. Paris 64 : 1055, 1948
21. - EDER H.A., FINCH C. & Mc KEE R.W.
Congenital methemoglobinemia. A clinical and biochemical study
of a case
J. Clin. Invest. 28 : 265 , 1949
22. - FISCHER B. & PRICE J.W.
Case of congenital idiopathic methemoglobinemia
J. Lab. Clin. Med. 34 : 1676 , 1949
23. - CAPRIGLIONE L. & ISRAEL A.R.
Un problema no diagnostico differencial das cianoses metahemo-
globinemia familiar idiopatica
Arq. Clin. Rio. 11 : 145 , 1950
24. - CROIZAT P., BONNET P., FAVRE-GILLY S. & POULET J.
Cyanose congénitale et familiale par méthémoglobininémie
Lyon Médical 184 : 319 , 1951
25. - BREAKY V.K. St G., GIBSON Q.H. & HARRISSON D.C.
Familial idiopathic methemoglobinemia
Lancet 1 : 935 , 1951

26. - GASUL B.M., FELL E., CASAS R. & PEREIRAS R.
Congenital methaenoglobinemia simulatig tricuspid atresia
J.A.M.A. 149 : 258 , 1949
27. - WAISMAN H.A., BAIN J.A., RICHMOND J.B. & MUNSEY F.A.
Studies in congenital methenoglobinemia
Pediatrics 10 : 293 , 1952
28. - WORSTER-DROUGHT C., WHITE J.C. & SORGENT F.
Familial idiopathic methaenoglobinemia associated with mental
deficiency and neurological abnormality
Brit. Med. J. 2 : 114 , 1953
29. - KAY W.W. & MAC MAHON J.F.
Idiopathic familial methaenoglobinemia (2 cases)
Proc. Roy. Soc. Med. 46 : 717 , 1953
30. - GASPERIS A. ds, DONATELLI R. & ROVETTI F.
Cianosi congenita da metaenoglobinemia
Minerva Medica (parte scientifica) 2 : 664 , 1953
31. - KORVER H.
Zyanose durch familiäre Methänoglobinämie
Arch. Kinderheilk 146 : 231 , 1953
32. - RECKNAGEL K. & HORLEIN H.
Ueber einen Fall kongenitaler idiopatischer Methänoglobinämie
Medizinische 14 : 463 , 1954
33. - WILLIAMSON D.A. & BLACK J.A.
Congenital Methaenoglobinemia : a case report
Gr. Ormond St. J. 7 : 56 , 1954

34. - CHANG H.Y. & WU S.O.

Congenital methemoglobinemia : report of a case
Chin. Med. J. 72 : 153 , 1954

35. - BOSSINA K.

Een zeldzame Oorzaak van cyanose
Maandschrift. voor. Kinderg. 7 : 228 , 1955

36. - CHIARONI T. & BONATI F.

Methemoglobinemia congenita familiare, rilievi clinici e
terapeutici
Minerva Med. (parte scientifica) 1 : 53 , 1955

37. - CANTONI L. & CASI E

Su due casi di cianosi metaemoglobinémica
Policlinico 62 : 269 , 1955

38. - OTTO M. & PIETRUSCHKA G

Kongenitale familiäre Hämoglobinämie mit chronischen Augenverän-
derungen (iridocyclitis, cataracta complicata)
Z. für ges. Inn. Med. und ihre Grenzbiere 10 : 1110 , 1955

39. - DINE M.S.

Congenital methemoglobinemia in the newborn period
Amer. J. Dis. Child. 92 : 15, 1956

40. - GAMALERO P.C. & BONO G

Cianosi metaemoglobinemica costituzionale : descrizione di
un caso
Minerva paediat 8 : 1307 , 1956

41. - GIBSON R.

Familial idiopathic methemoglobinemia associated with oligo-
phrenia
Amer J. Ment. Defic. 61 : 207 , 1956

42. - GIOUNIS D. & EVANGHELOU

Autre cas de cyanose méthémoglobinémique héréditaire
Soc. Med. Athènes p. 142 , 1956

43. - SCOTT E.M. & HOSKINS D.D.

Hereditary methemoglobinemia in Alaskan Eskimos and Indians
Blood 13 : 795 , 1958

44. - ARMSTRONG J.G., Mc KENDRY J.B. & SLEMON K.W.

Methemoglobinemia in infancy. Two case reports, one of the
congenital and one of the acquired variety of methemoglobinemia
Canad. Med. Ass. J. 79 : 392 , 1958

45. - GAMALERO P.C., BONO G.

Ulteriore contributo allo studio della cianosi metaemoglobine-
mica costituzionale
Minerva pediat. 10 : 1076 , 1958

46. - SACERDOTI-FAVINI F.

Metaemoglobinemia costituzionale con cerebropatia e oligo-
frenia
Acta Paediat. Lat. 11 : 255 , 1958

47. - NEWCOMBE C.P. & DAWSON J.

Two cases of congenital methaemoglobinemia
Brit. Med. J. 1 : 1396 , 1958

48. - SWOBODA W. & WEIPPL G.

Kongenitale Methämoglobinämie
Neue. Ost. Z. Kinderheilk 3 : 357 , 1958

49. - GIRAUD G., LATOUR H., PUECH P., DERMENGHEM M. & OLIVIER G.

Méthémoglobinémie congénitale associée à une sténose mitrale,
étude biologique de la cyanose
Montpellier Med. 102 : 57 , 1959

50. - DE PREE H.E. & HICKMAN M.J.

Familial congenital methemoglobinemia : report of a case and family study

Ann. Int. Med. 51 : 1078 , 1959

51. - GIBSON Q.H.

The reduction of methemoglobin in red blood cells and studies on the cause of idiopathic methaemoglobinemia

Biochem. J. 42 : 13 , 1948

52. - CODOUNIS A.

Sur le mode de transmission de la tare morbide dans la cyanose méthémoglobinémique héréditaire

Vie Méd. 36, n° spéc. Mai : 19 , 1955

53. - CHILDS B., GRUMBACH M. & VAN WYK J.J.

Virilizing adrenal hyperplasia : a genetic and hormonal study

J. Clin. Invest. 35 : 213 , 1956

54. - TEPPERMAN J., BODANSKY O. & JANDORF B.J.

Effect of P.A.P.P. methemoglobinemia on oxygenation of working muscle in human subjects

Amer. J. Physiol. 146 : 702, 1946

55. - CLARK B.B., VAN LOON E.J. & ADAMS W.L.

Respiratory and circulatory responses to acute methemoglobinemia produced by aniline

Amer. J. Physiol. 139 : 64, 1943

56. - YANEMOTO G.

Electrocardiogram during methemoglobinemia produced by sodium nitrite

J. Orient. Med. 35 : 117 , 1941

57. - CHOREMIS C., KIRIAKIDES B. & ZANNOU L.

Méthémoglobinémie chez un nourrisson de 34 jours par les
nitrates d'eau de puits.

Arch. Franç. Pédiat. 9 : 169 , 1952

58. - BODANSKY O. & GUTMANN A.M.

Treatment of methemoglobinemia

J. Pharmacol. exp. Ther. 90 : 45, 1947

59. - LESTER D. & GREENBERG L.A.

Comparative anoxemie effects from carbon monoxide hemoglobin
and methemoglobin

J. Pharmacol. exp. Ther. 81 : 182 , 1944

60. - BODANSKY O. & HENLEY C.D.

Effect of methemoglobinemia on visual threshold at sea level
at high altitude and after exercise

J. Clin. Invest. 25 : 717 , 1946

61. - MAC FARLAND R.A. & EVANS J.N.

Alteration in dark adaptation under reduced oxygen tensions

Amer. J. Physiol. 127 : 37, 1939

62. - HOWARTH B.E.

Epidemic of aniline methemoglobinemia in new-born babies

Lancet 1 : 934 , 1951

63. - TONIOLO A., CAMPANA A. & RONCONI G.

Sul probabile ruolo patogenetico di una metemoglobinemia
in un caso di emi-ipotrofica

Acta Paediat. Lat. 12 : 45 , 1959

64. - JAFFE E.R.

The reduction of methemoglobin in human erythrocytes incubated
with purine nucleotides
J. Clin. Invest. 38 : 1555 , 1959

65. - SCOTT E.N. & GRIFFITH I.V.

The enzymic defect of hereditary methemoglobinemia, diaphorase
Biochim. Biophys. Acta. 34 : 584 , 1959

66. - RODMAN T., CLOSE H.P., CATHCART R. & PURCELL M.K.

The oxyhemoglobin dissociation curve in the common hemoglobi-
nopathies
Amer. J. Med. 27 : 558 , 1959

67. - ADAIR G.S.

Hemoglobin system : oxygen dissociation curve of hemoglobin
J. Biol. Chem. 63 : 829 , 1925

68. - PAULING L.

Oxygen equilibrium of hemoglobin and its structural interpre-
tation
Proc. Nat. Acad. Sci. 21 : 186 ; 1935

69. - CORYELL C.D., PAULING L. & DODSON R.W.

The magnetic properties of intermediates in the reactions
of hemoglobin
J. Phys. Chem. 43 : 825, 1939

70. - DARLING R.C. & ROUGHTON F.S.

The effect of methemoglobin on the equilibrium between oxygen
and hemoglobin
Amer. J. Physiol. 137 : 56 , 1942

71. - MAIER C., BUHLMANN A. & HOTZ M.

Die O2 dissoziations Kurve bei Sulf und Methämoglobinämien
Z. ges. Exp. Med. 118 : 105 , 1951

72. - HARROP G.A. Jr. & BARRON E.S.

Studies on blood cell metabolism. I. Effect of methylene
blue and other dyes upon oxygen consumption of mammalian and
avian erythrocytes
J. Exp. Med. 48 : 207 , 1928

Chapitre IV : METHENIOGLOBINEMIES CONGENITALES DOMINANTES = HEMOGLOBINOSES M

1. - COCOUNIS A., LOUCATOS G. & LOUTSIDES E.

La nouvelle maladie héréditaire du sang : la cyanose méthémo-
globinémique héréditaire.
Soc. Hell. d'Anthropol. 20 Nov. 1946 in
Bull. Acad. Med. Paris 30 : 599, 1947

2. - HORLEIN H. & WEBER C.

Ueber chronische familiäre Methämoglobinämie und eine neue
Modification des Methämoglobins
Dtsche Med. Wschr. 73 : 476, 1948

3. - LUTENBACHER R.

Cyanose congénitale héréditaire et familiale
Presse Med. 20 : 276, 1949

4. - COCOUNIS A., LOUCATOS G. & LOUTSIDES E.

Nouvelles preuves sur l'hérédité de la cyanose méthémoglobi-
némique héréditaire : présentation des cas de l'arbre généa-
logique Mélaniaridès
Soc. Med. d'Athènes : 6 Mai 1950 in
Bull. Acad. Med. Paris 34 : 84, 1951

5. - ZACOPOULOS

Cyanose méthémoglobinémique. Présentation d'un cas
Soc. Méd. d'Athènes : 20 Mai 1950

6. - ZACOPOULOS

Présentation de quatre frères atteints de cyanose méthémoglobi-
némique héréditaire. Preuves sur l'hérédité de cas présenté à
la séance du 20 Mai 1950
Soc. Méd. d'Athènes : 11 Nov. 1950

7. - BALTZAN D.M. & SUGARMAN H.

Hereditary cyanosis
Canad. Med. Ass. J. 62 : 348, 1950

8. - BAIKIE A.G. & VALTIS D.J.

Gas transport function of the blood in congenital familial
methemoglobinemia
Brit. Med. J. 2 : 73 , 1954

9. - HECK W. & WOLF H.

Angeborener Herzfehler mit Cyanose durch pathologischen
Blutfarbstoff (Hämoglobin M)
Ann. Paediat. 190 : 135 , 1958

9 bis. KIESE M., KURZ H., SCHNEIDER C.

Chronische Hämoglobinämie durch pathologischen Blutfarbstoff
Klin. Wschr. 34 : 957, 1956

10. - GERALD P.S., COOK C.D. & DIAMOND L.K.

Hemoglobin M
Science 126 : 300 , 1957

11. - GERALD P.S.

The electrophoretic and spectroscopic characterization of
hemoglobin M

Blood 13 : 936, 1958

12. - PISCIOTTA A.V., EBBE S. & HINZ J.E.

Hemoglobin M disease

J. Lab. Clin. Med. 50 : 939, 1958

13. - MILLER A.A.

Congenital sulfhemoglobinemia

J. Pediat. 51 : 233, 1957

14. - GERALD P.S. & DIAMOND L.K.

Cyanosis due to an Abnormal Hemoglobin (Abstract)

Amer. J. Dis. Child. 96 : 437 , 1958

15. - PISCIOTTA A.V., EBBE S.N. & HINZ J.E.

Clinical and laboratory features of two variants of methemoglobin M disease

J. Lab. Clin. Med. 54 : 73 , 1959

16. - GERALD P.S. & GEORGE P.

Second spectroscopically abnormal Methemoglobin associated
with hereditary cyanosis

Science 129 : 393 , 1959

17. - PAULING L., ITANO H.A., SINGER S.J. & WELLS I.C.

Sickle cell anemia, a molecular disease

Science 110 : 543 , 1949

18. - SINGER K.

Hereditary hemolytic disorders associated with abnormal
hemoglobins

Amer. J. Med. 18 : 633 , 1955

19. - FESSAS P., TSEVRENIS H., PAPASGYRO A. & PAPATHANASSIOU S.
A typical Methemoglobinemia
Greek Biol. Soc. 3 Décembre 1956
20. - RODMAN T., CLOSE H.P., CATHCART R. & PURCELL M.K.
The oxyhemoglobin dissociation curve in the common hemoglobino-
pathies
Amer. J. Med. 27 : 558 , 1959
21. - WYMAN J.Jr & ALLEN D.W.
The problem of the heme interactions in hemoglobin and the
basis of the Bohr effect
J. Polymer. Sci. 7 : 449, 1951
22. - INGRAM V.M.
Protein structure and biological activity
Nature 180 : 833, 1957

Chapitre V : OBSERVATIONS PERSONNELLES

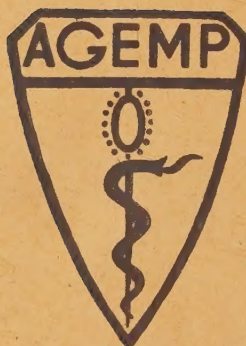
1. - ROSS J.D. & DESFORGES J.F.
Reduction of methemoglobin by erythrocytes from cord blood.
Further evidence of deficient enzyme activity in the new-born
period
Pediatrics 23 : 718 , 1959
2. - SCOTT E.M. & GRIFFITH I.V.
The enzymic defect of hereditary methemoglobinemia :
diaphorase
Biochim. Biophys. Acta 34 : 584, 1959

3. - DI MATTEO J., PICARD R., DUNET R. & JOSSO-MUHLSTEIN N.

Méthémoglobinémie congénitale

Bull. Mem. Soc. Hôp. Paris 1960 (sous presse)

-:-:-:-:-



AGEMP
POLYCOPIE

8, rue Dante
PARIS-Ve

Téléphone : ODéon 58-90